

Année 1964

N° d'ordre : ~~38~~ 181

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

PAR

Marie-Louise BOUILLANT

PREMIÈRE THÈSE

**Contribution à l'étude de la transposition
des hydroxy-5 flavanones**

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 10 Octobre 1964, devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE	Président
J. CHOPIN	} Membres du Jury
C. MENTZER	

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

PAR

Marie-Louise BOUILLANT

PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude de la transposition des hydroxy-5 flavanones

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 10 Octobre 1964, devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE Président

J. CHOPIN
C. MENTZER } Membres du Jury

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gaillon, 42

1964

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES

Doyens Honoraires

MM. LONGCHAMBON, DOUIN, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

Professeurs Honoraires

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD, DOUIN, Henri EYRAUD, DEJARDIN, VIRET.

Doyen

M. BRACONNIER.

Assesseurs

MM. MESNARD, BOIDIN.

Professeurs

MM. LONGCHAMBON	Minéralogie
PRETTRE	Chimie industrielle
COURTY	Chimie-Physique
KUHNER	Botanique
HALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
PARIS	Chimie minérale
AUMERAS	Chimie
COLONGE	Chimie organique
JANIN	Physique générale
FLANDRIN	Géologie appliquée
BERNARD	Physique industrielle
DUFAY Jean	Astronomie
NIGON	Zoologie expérimentale
GAUTHIER Henri	Géologie générale
WAUTIER	Zoologie
CHOPIN	Chimie biologique
CUEILLERON	Chimie
BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
EYRAUD Charles	Chimie-Physique appliquée
SARAZIN	Physique nucléaire
BOIDIN	Microbiologie et Mycologie
PERES	Physiologie
MESNARD	Electronique
GRANDMONTAGNE	Physique
BOUTILLIER	Minéralogie
LAFOUCRIERE	Physique nucléaire
DREUX	Chimie organique
TEICHNER	Chimie industrielle
PAVANS DE CECCATTY	Zoologie
MERLIN	Chimie analytique
DUFAY Maurice	Physique de l'Atmosphère
FRAISSE	Mathématiques
LUBET	Physiologie
PHILBERT	Physique nucléaire
COHEN-ADAD	Chimie

Professeurs (suite)

MM. DAVID Louis	Géologie générale
CHANEL	Psychophysiologie
MAURY	Méthodes Mathématiques de la Physique
DEPRAZ	Physique nucléaire
GAUTHIER Jean	Chimie

Professeurs sans chaire

MM. GAUME	Physique
FERON	Mathématiques
LAFORGUE	Physique
LEGAY	Zoologie expérimentale S.P.C.N.
UZAN	Physique S.P.C.N.
CHENEVOY	Géologie appliquée
GINET	Zoologie
ASCH	Physique
MICHEL Pierre	Minéralogie
DUCET	Biologie végétale
Mle MAITROT	Physique
MM. GEVIN	Géologie générale
PONASSE	Mathématiques
d'INCAN	Physique
LEFEBVRE	Mathématiques
PERNET	Mathématiques
CHERY	Physique
BERGEON	Physique C.S.U.
Mle GAUTHERON	Chimie biologique

Maîtres de Conférences

Mme ERICSON	Physique générale
MM. MARTEL	Mécanique
MATHIEU	Mécanique des Fluides
ERBEIA	Physique
DESCOTES	Chimie organique
PICARD Philippe	Mathématiques
LEMOIGNE	Botanique
DEMARCO	Géologie générale
MICHEL Georges	Biochimie
LEBRETON	Biologie végétale
DAVID Jean	Biologie animale
TOUSSET	Chimie propédeutique
FEUVRAIS	Physique Electricité
PICARD Claude	Mathématiques
SCHMITT	Physique M.P.C.

Maître de Conférences adjoint

M. PIERRON	Chimie
------------	--------

Conseiller administratif

M. BURNET

Secrétaire Principal Honoraire

M. ROUX

A MONSIEUR J. CHOPIN

PROFESSEUR A LA FACULTE DES SCIENCES DE LYON

Témoignage de profonde et respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554212_0025

A MES PARENTS.

AVANT-PROPOS

Les présentes recherches ont été effectuées au laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de LYON.

Nous ne saurions les exposer sans exprimer à notre Maître, Monsieur le Professeur J. CHOPIN, notre respectueux attachement ainsi que notre profonde gratitude pour la bienveillante et constante attention avec laquelle il a guidé et orienté notre travail.

Nous adressons nos vifs remerciements à Monsieur le Professeur J. COLONGE, Directeur de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de LYON, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre Jury.

Qu'il nous soit permis également d'exprimer à Monsieur le Professeur Ch. LENTZER, Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle, notre vive reconnaissance pour avoir accepté de faire partie de notre Jury, ainsi que pour la bienveillante sollicitude avec laquelle il a marqué notre entrée au laboratoire.

Nous tenons à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique qui a bien voulu nous autoriser à préparer cette thèse.

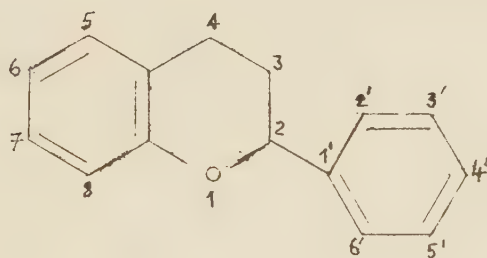
Nous sommes heureux de remercier ici Mademoiselle le Docteur CHADENSON pour l'initiation à la recherche dont nous lui sommes redevable, ainsi que Monsieur le Professeur LEBRETON pour les judicieux conseils qu'il nous a prodigués lors de la rédaction de ce travail.

Enfin, il nous est particulièrement agréable de remercier nos camarades de laboratoire qui ont su en maintes occasions nous montrer leur amitié.

I N T R O D U C T I O N .

La connaissance fort ancienne des propriétés tinctoriales de certains extraits végétaux est à l'origine des études chimiques concernant les composés flavoniques.

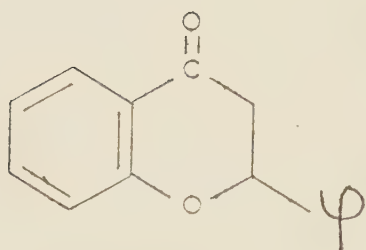
Ces pigments, largement distribués chez les plantes vasculaires, contribuent à la coloration des fleurs, des feuilles et des fruits ; leur structure, mise en évidence au début de ce siècle, se rattache au squelette du chromanne (ou benzopyranne), substitué en position 2 (3 parfois) par un phényle.



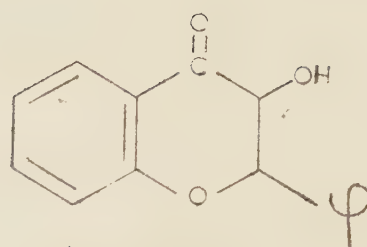
A partir de cette structure fondamentale, la présence d'un groupement carbonyle en 4, l'hydroxylation en 3 et la déshydrogénation en 2,3 permettent de considérer toute une gamme (non limitative) de composés voisins : flavanone, flavanonol, flavone, flavonol.

A ces composés les plus typiques, d'autres substances en C_{15} , également naturelles, peuvent être rattachées, dont les hydroxy-2' chalcones, isomères des flavanones, par ouverture de l'hétérocycle oxygéné.

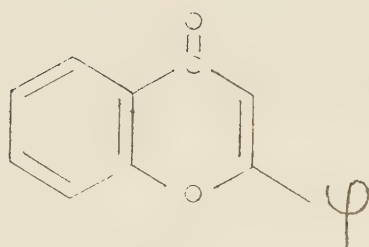
Des études plus récentes ont inclus dans cette série les dérivés de la benzyl-2 coumaranone-3, comme les aurones (benzal-2 coumaranones-3), isomères des flavones, et les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3, isomères des flavanonols.



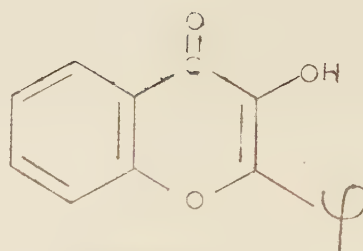
FLAVANONE



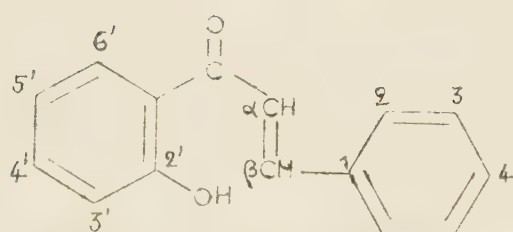
FLAVANONOL



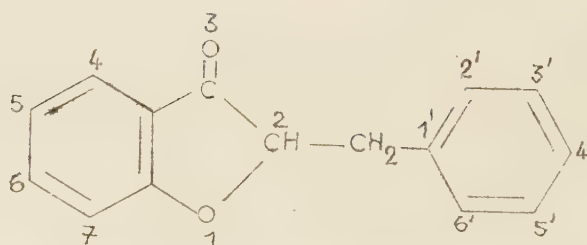
FLAVONE



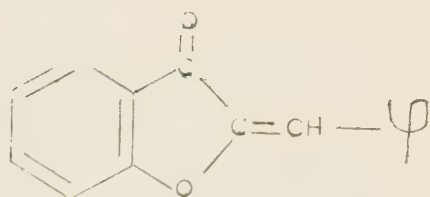
FLAVONOL



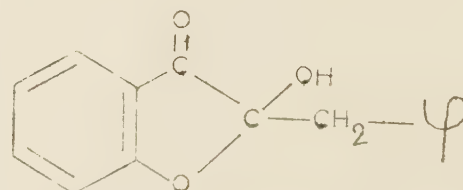
HYDROXY-2' CHALCONE



BENZYL-2 COUMARANONE-3



AURONE



HYDROXY-2 BENZYL-2 COU'ARANONE-3

Entre ces divers flavonoïdes, des relations biogénétiques peuvent logiquement être postulées, en raison de leur présence simultanée chez les végétaux et de leur étroite parenté structurale ; la réalité de telles interconversions a été démontrée in vitro dans diverses conditions et de telles réactions présentent donc un intérêt certain pour l'étude des processus naturels.

Le passage d'un flavonoïde à un composé par ailleurs connu, peut également servir de critère dans la détermination de sa structure ; de plus, d'un point de vue préparatif, de telles transformations peuvent permettre l'obtention de composés difficilement accessibles par d'autres voies chimiques.

L'étude des interconversions en série flavonique présente donc un intérêt multiple ; on peut distinguer celles relevant d'une simple isomérisation de celles impliquant une modification de l'état d'oxydation ; dans le premier cas, sur lequel seul s'est portée notre attention, deux formes peuvent être envisagées, bien que les mécanismes soient différents pour chaque série ; nous distinguerons donc :

- les transpositions n'entraînant aucune modification de cycle et n'affectant que la position des substituants des phényles : il en est ainsi pour les flavones, flavanones et flavonols ;

- celles qui modifient la dimension de l'hétérocycle : c'est notamment le cas des flavanonols subissant une transposition avec contraction du cycle benzopyrannique.

C'est en 1930 que la possibilité de transposition fut reconnue pour la première fois, dans la série des flavones ; l'existence des flavonols, flavanones et flavanonols permit, par la suite, d'étudier la transposition d'autres composés dont la parenté structurale avec les flavones laissait présager des réactions analogues.

Les facteurs régissant de telles isomérisations ont fait l'objet de nombreux travaux dont nous envisagerons l'aspect général au cours de cette introduction :

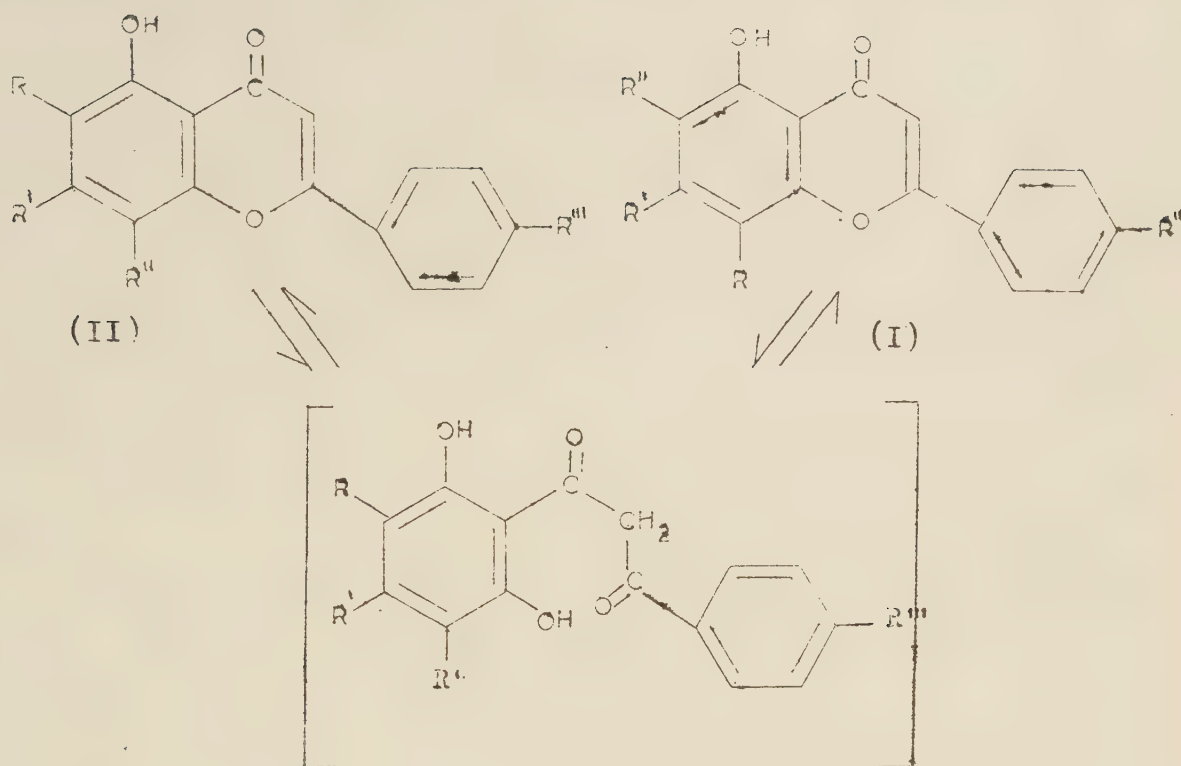
A. TRANSPOSITIONS S'EFFECTUANT SANS MODIFICATION DU CYCLE BENZOPYRONIQUE.

A.1. Dans la série des flavones.

KOSTANECKI et TAMBOR (1) établirent, en 1895, la structure des flavones ; ces phényl-2 chromones se présentent très souvent, à l'état naturel, sous forme de dérivés polyhydroxylés dont la synthèse in vitro admet fréquemment, comme phase essentielle, la déméthylation des éthers correspondants sous l'action des hydracides iodhydrique ou bromhydrique à des températures et durant des temps variables.

C'est en utilisant l'un de ces réactifs que WESSELY et OSER (2), (3) observèrent le premier exemple de transposition connu : formation de la scutellaréine (tétrahydroxy-4',5,6,7 flavone (I) ($R' = R'' = R''' = OH$, $R = H$) par déméthylation iodhydrique des éthers méthyliques de la tétrahydroxy-4',5,7,8 flavone (II) ($R' = R'' = R''' = OH$, $R = H$).

A la suite d'observations analogues, SHAH, MEHTA et WHEELER (4) proposèrent un mécanisme comportant l'ouverture du cycle benzopyronique, avec formation d'une β -dicétone du type dibenzoyl-méthane ; une dissymétrie dans la répartition des substituants du noyau A entraîne alors deux possibilités de recyclisation, celle-ci s'effectuant dans le sens favorisant la structure la plus stable. Cependant, d'une manière évidente et générale, la présence d'un groupement hydroxyle (libre ou méthylé) en position 5 est une condition nécessaire à de telles transpositions.



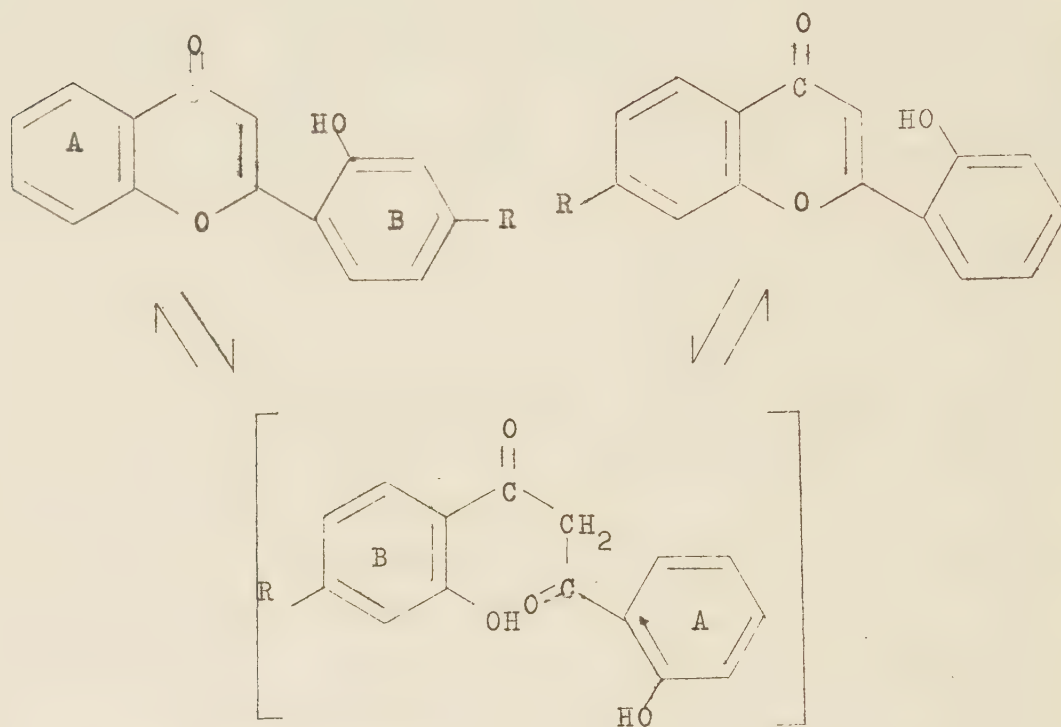
Par ailleurs, l'emploi du chlorure d'aluminium anhydre (dans l'éther, le benzène ou le nitrobenzène) a montré que l'action déméthylante de ce réactif se faisait par contre sans entraîner d'isomérisation ; elle permet donc l'obtention de divers dérivés hydroxylés susceptibles de subir ultérieurement la transposition, sous l'action des hydracides. Ces faits amènent à conclure que le passage de la forme hydroxylée instable à la forme stable nécessite en fait l'existence d'une étape intermédiaire, la barrière d'énergie correspondante ne pouvant être franchie qu'à l'aide de réactifs violents. Le rôle des hydracides déméthylants est donc double à cet égard.

De nombreux travaux ont été conduits sur ce sujet, tant dans la série wogonine (II) ($R = H$, $R' = R'' = OH$ ou OCH_3), (4), (5), que dans la série primétine (II) ($R = R' = H$, $R'' = OH$ ou OCH_3), (6), (7), montrant, dans ces deux séries, la formation

préférentielle des composés 5,6,7 et 5,6, et également dans le cas de dérivés C-méthylés ($R'' = CH_3$), avec obtention cette fois d'un mélange des deux isomères (8), (9).

- Hydroxy-2' Flavones.

La présence d'un hydroxyle en position 2' (phényle latéral) des flavones pose un problème différent ; dans ce cas en effet, une troisième possibilité de recyclisation est offerte à la dicétone d'ouverture :



Cette isomérisation n'est pas réalisable dans les conditions ordinaires ; cependant, WHEELER et Coll. (10) l'obtinrent par un chauffage dans le phénol, à température élevée. La règle générale, dans cette série, semble être la formation de la flavone possédant le minimum de substituants sur le phényle latéral.

- Flavonols.

L'existence, dans la nature, de flavones hydroxylées ou méthoxylées en position 3 (flavonols, méthyl-3 flavonols) a incité

les chercheurs à l'étude des phénomènes de transposition chez de tels composés.

Des essais ont été ainsi conduits sur un certain nombre de flavonols (II), (12), (13), (14), (15), (16) ; en général, leur traitement bromhydrique ne donne lieu à aucune isomérisation, ce qui implique une très grande stabilité pour cette structure.

Toutefois, comme pour les dérivés hydroxy-2', WHEELER et Coll. (17) ont montré qu'un traitement plus brutal provoquait l'isomérisation de ces flavonols et que la structure 5,6,7 était la forme préférentielle.

Nous résumerons ainsi les résultats obtenus dans cette série :

- un hydroxyle en position 3 empêche l'ouverture de l'hétérocycle, dans les conditions normales, en diminuant l'électrophilie du carbone en position 2.

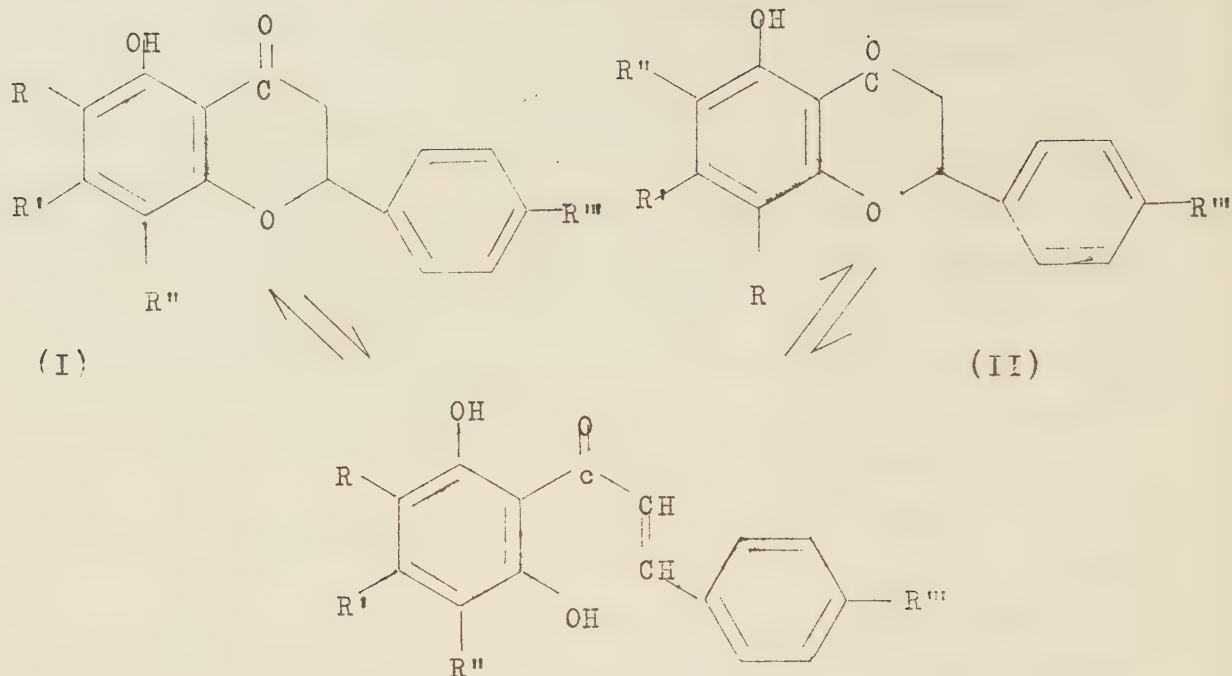
- un hydroxyle en position 2' permet une isomérisation conduisant à la flavone possédant un minimum de substituants sur le phényle latéral.

- un hydroxyle en position 8 oriente la transposition dans le sens préférentiel 5,6,7 et 5,6.

- un méthyle en position 8 n'a pas d'influence propre et il y a formation simultanée des deux isomères.

A.2. Dans la série des flavanones.

Présentes à l'état naturel sous forme libre, plus rarement sous forme de glycosides, les flavanones (dihydro-2,3 flavones) possèdent la particularité de s'ouvrir très facilement, par chauffage en milieu alcalin, en hydroxy-2' chalcones, lesquelles peuvent être cyclisées en flavanones, par chauffage en milieu acide.



Lorsque la flavanone contient un groupement hydroxyle libre en position 5, la recyclisation de la chalcone peut s'effectuer, soit sur l'hydroxyle en position 2', régénérant ainsi la flavanone de départ, soit sur l'hydroxyle en position 6', en donnant naissance à une flavanone identique ou différente du produit de départ, suivant les substituants présents.

La présence d'un groupement hydroxyle libre en position 5 est donc une condition nécessaire à la transposition d'une flavanone, mais il faut, en outre, comme en série flavonique, que les substituants R, R', R'' soient tels que la structure transposée soit différente de la structure initiale.

Les flavanones offrent donc des possibilités de transposition analogues à celles des flavones ; de nombreux travaux ont montré que leur isomérisation était beaucoup plus facilement réalisable qu'en série flavonique ; l'ouverture du noyau dihydro-pyronique ne demande pas, en effet, les conditions brutales nécessaires à celle du cycle pyronique des flavones.

C'est ainsi que KURODA (18) observa, pour la première fois dans cette série, qu'un simple chauffage dans l'eau en tube

(tétrahydroxy-4',5,7,8 flavanone (I) ($R' = R'' = R''' = OH$, $R = H$) en isocarthamidine, isomère 5,6,7 correspondant (II) ($R' = R'' = R''' = OH$, $R = H$).

Ultérieurement, d'autres exemples de transposition furent mis en évidence au cours d'études sur des flavanones naturelles trisubstituées en 5,6,7 et 5,7,8.

Nous signalerons les travaux de LINSTEDT et MISIORNY (19) qui obtinrent un mélange de strobopinine (dihydroxy-5,7 méthyl-6 flavanone) (II) ($R' = OH$, $R = R''' = H$, $R'' = CH_3$) et de cryptostrobine (dihydroxy-5,7 méthyl-8 flavanone (I) ($R' = OH$, $R = R''' = H$, $R'' = CH_3$), par chauffage, en milieu alcalin dilué, de l'un ou l'autre de ces isomères, ainsi que l'observation par CHOPIN, MOLHO, PACHECO et MENTZER (20) de l'isomérisation, après chauffage avec les alcalis, de la dihydrowogonine (dihydroxy-5,7 méthoxy-8 flavanone) (I) ($R' = OH$, $R = R''' = H$, $R'' = OCH_3$) en un mélange de dihydrooroxylone (dihydroxy-5,7 méthoxy-6 flavanone) (II) ($R' = OH$, $R = R''' = H$, $R'' = OCH_3$) et de dihydrowogonine de départ.

Par la suite, une étude systématique fut entreprise par CHOPIN qui examina les possibilités d'isomérisation de flavanones dont le mode de substitution sur le cycle A correspond à des structures déjà rencontrées chez les flavonoïdes naturels.

Notre travail s'inscrivant dans le cadre de cette étude, nous résumerons les résultats de CHOPIN et CHADENSON au cours des chapitres suivants.

B. TRANSPOSITIONS MODIFIANT LE CYCLE BENZOPYRONIQUE.

- Cas des flavanonols.

Bien que le premier flavanonol ait été isolé dès 1886 (21), la connaissance de la structure des composés de cette série est relativement récente ; c'est en 1934 seulement que la constitution de la fustine, laissée en suspens pendant près d'un demi-siècle, fut établie par OYAMADA (22).

Comme les flavanones, les flavanonols subissent une transposition, par chauffage en milieu alcalin, mais, dans ce cas, la nature du cycle lui-même est affectée, l'hétérocycle dihydropyronique subissant, après ouverture, une transposition benzilique aboutissant, par recyclisation, à divers dérivés du benzofuranne (hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3, benzal-2 coumaranone-3 ou benzal-3 coumaranone-2).

L'étude de ces composés et de leur mécanisme de formation a fait l'objet de nombreux travaux qui furent conduits à partir de flavanonols naturels méthylés.

Nous avons, pour notre part, étudié la transposition d'un flavanonol naturel, non encore envisagé à cet égard, et nos résultats, ainsi que l'exposé du mécanisme de cette réaction, feront l'objet du chapitre III.

La présentation de notre travail comprend trois parties :

- Etude de l'influence de la substitution du phényle latéral sur la transposition des flavanones trisubstituées en 5,6,7 et 5,7,8.
- Etude analogue dans la série des flavanones disubstituées en 5,6 et 5,8.
- Etude de la transposition de l'hydroxy-3 triméthoxy-4',5,7 flavanone (triméthoxy-4',5,7 flavanonol).

C H A P I T R E I

ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION DU PHENYLE LATERAL SUR LA TRANSPOSITION DES FLAVANONES TRISUBSTITUEES EN 5,6,7 ET 5,7,8.

1. INTRODUCTION.

Jusqu'en 1955, l'observation de la transposition dans la série des flavanones était limitée aux trois exemples mentionnés dans l'introduction de ce travail ; à cette date, CHOPIN et Coll. envisagèrent l'isomérisation alcaline sous son aspect le plus général. Leurs résultats, après avoir fait l'objet d'une série de notes préliminaires (23), ont été rassemblés dans un mémoire (24).

Ils furent les suivants :

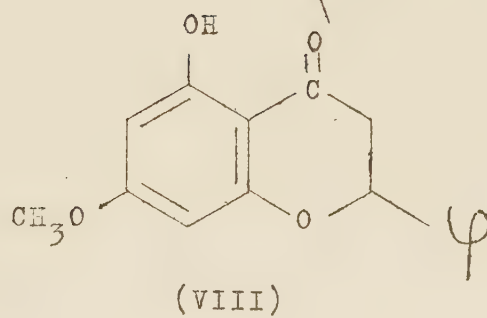
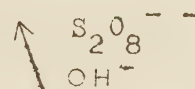
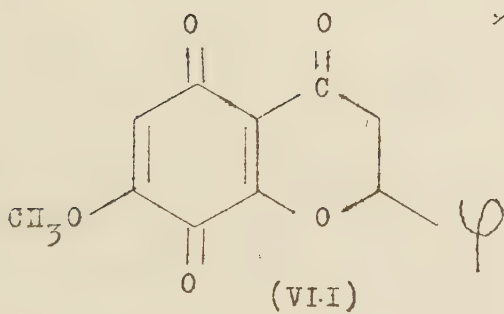
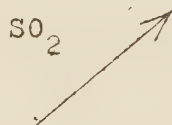
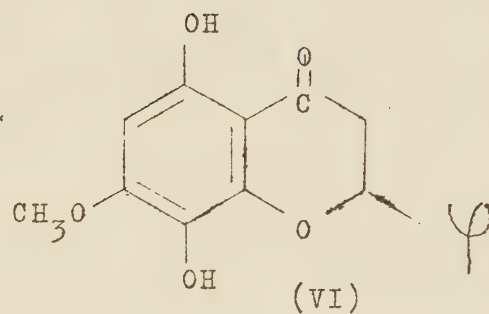
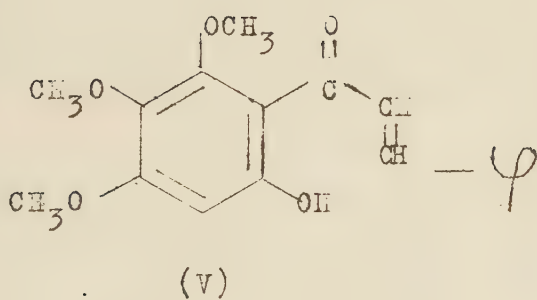
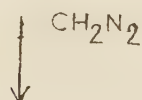
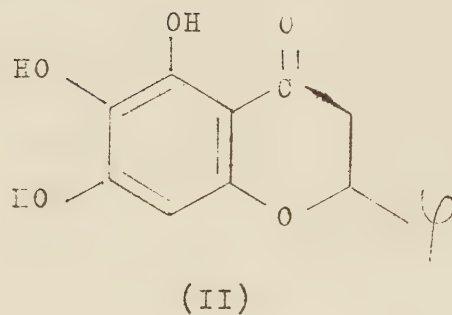
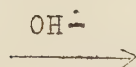
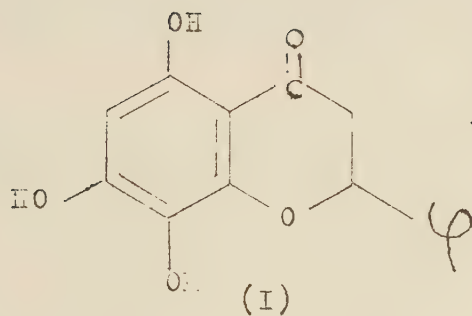
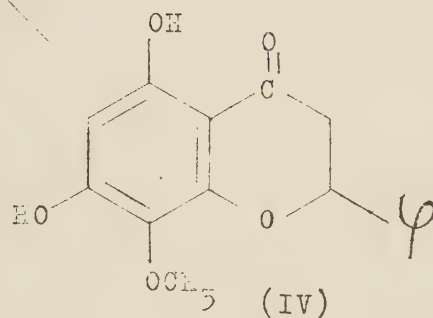
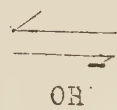
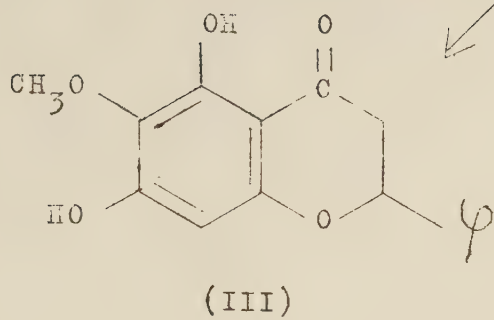
- Par chauffage en milieu alcalin, la trihydroxy-5,7,8 flavanone (I) est intégralement transposée en trihydroxy-5,6,7 flavanone (II), résultat d'ailleurs conforme à celui obtenu par déméthylation bromhydrique de la dihydrowogonine (IV) (20).

- Un traitement similaire transforme partiellement la dihydrooroxyline (III) en dihydrowogonine (IV), ainsi que le laissait prévoir le comportement précité de cette flavanone. Toutefois, dans ce cas, une élévation de température permet le déplacement de l'équilibre vers la forme 5,6,7.

- La déméthylation bromhydrique de l'hydroxy-2' triméthoxy-4,5,6 chalcone (V) et la méthylation partielle, par le diazométhane, de la trihydroxy-5,6,7 flavanone (II) conduisent uniquement à la dihydroxy-5,8 méthoxy-7 flavanone (VI) ; CHOPIN et CHADENSON ont vérifié ce résultat, différent de celui obtenu par I. DASS, NARASIMHACHARI et SESHADRI (25), par méthylation totale et comparaison avec la triméthoxy-5,7,8 flavanone de référence.

Une réduction de la quinoflavanone (VII) correspondante, ainsi qu'une oxydation, par le persulfate alcalin, de l'hydroxy-5 méthoxy-7 flavanone (VIII) ont fourni également un composé identique.

Cette flavanone, douée d'une grande stabilité, ne subit aucune isomérisation par chauffage en milieu acide ou alcalin et prend naissance dans tous les essais de synthèse de son isomère 5,6,7 ; on peut supposer que ce dernier, trop instable pour être isolé dans les conditions ordinaires, s'isomériserait spontanément.



- Par traitement alcalin à chaud, l'hydroxy-5 diméthoxy-7,8 flavanone (IX) ($R = R' = \text{OCH}_3$) est totalement transformée en hydroxy-5 diméthoxy-6,7 flavanone (X) ($R = R' = \text{OCH}_3$).

- Enfin, l'hydroxy-5 méthoxy-7 méthyl-6 flavanone (méthyl-7 strobopinine) (X) ($R = \text{OCH}_3$, $R' = \text{CH}_3$) s'isomérise totalement, par traitement alcalin, à chaud, en méthyl-7 cryptostrobine (IX) ($R = \text{OCH}_3$, $R' = \text{CH}_3$), isomère méthyl-8 correspondant, unique composé obtenu également par déméthylation bromhydrique de l'hydroxy-2' méthyl-3' diméthoxy-4',6' chalcone ; la méthoxylation en 7 permet, dans ce cas, la formation préférentielle d'un des deux isomères, contrairement à l'hydroxylation qui leur donne une égale stabilité.

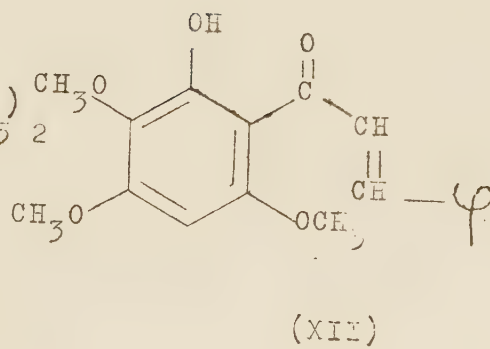
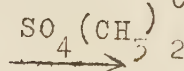
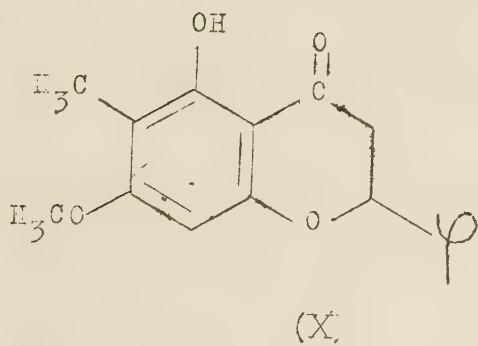
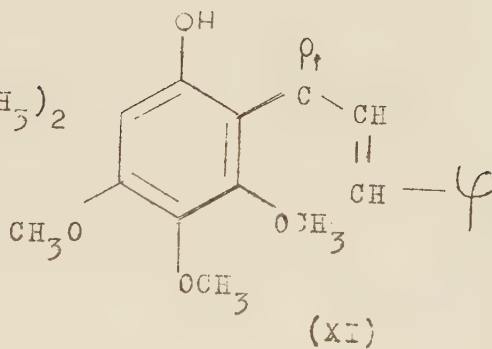
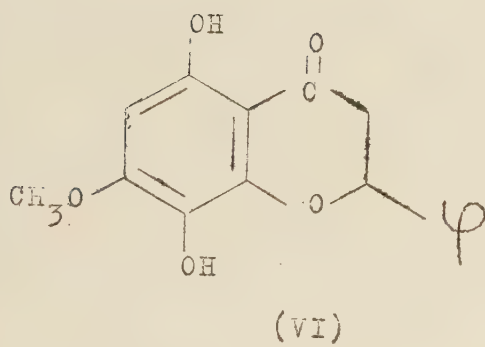
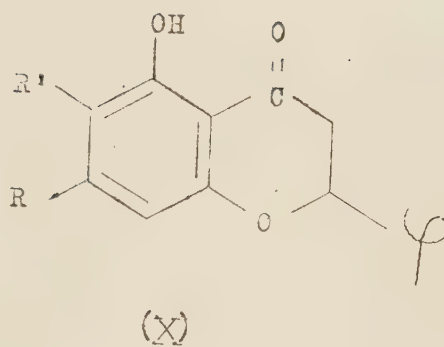
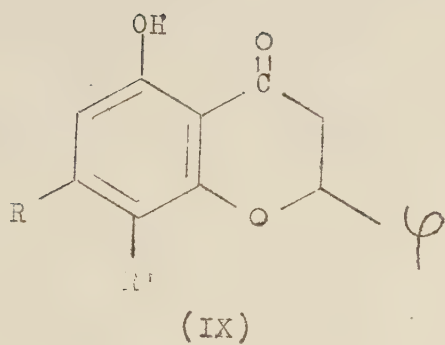
Ces résultats, très variables suivant la nature des substituants, font apparaître des possibilités d'isomérisation infiniment plus nombreuses que dans la série flavonique.

En effet, la facilité d'ouverture des flavanones en milieu alcalin et l'instabilité des chalcones correspondantes permettent de les transposer, dans des conditions douces, n'entraînant pas la rupture des liaisons étheroxydes, scission inévitable, par contre, au cours du traitement iodhydrique des flavones dont, seuls, les dérivés hydroxylés ou alcoylés peuvent être étudiés.

Au contraire, la transposition des éthers des flavanones peut être envisagée, l'éthérification apportant des modifications considérables dans la stabilité des différents isomères.

Les substituants du noyau A agissent, en effet, lors de l'ouverture de l'hydroxy-5 flavanone en chalcone, sur le caractère électronique des hydroxyles en compétition.

Une méthylation, effectuée sur les flavanones (VI) et (X) ($R = \text{OCH}_3$, $R' = \text{CH}_3$) avec la quantité de sulfate de méthyle juste nécessaire pour éthérifier les groupements OH libres, donne naissance aux hydroxy-2' chalcones (XI) et (XII) dans lesquelles le groupement ortho-hydroxyle éthérifié est celui qui provient de l'hétérocycle de la flavanone de départ.



CHOPIN interpréta ces faits comme résultant de l'ouverture de l'hétérocycle, avant la méthylation du groupement hydroxyle en 5 de la flavanone initiale, ce qui offre, à la dernière molécule de sulfate de méthyle, la possibilité de réagir avec l'un ou l'autre des deux groupements hydroxyles de la chalcone produite.

Or, SIMPSON et BETON (26), traitant les hydroxy-flavones par le sulfate de méthyle, en milieu alcalin anhydre, ont montré que la vitesse de méthylation était d'autant plus grande que l'hydroxyle considéré était plus acide.

On peut alors conclure que, dans les deux cas précédents, l'hydroxyle inclus dans la flavanone est plus acide que l'hydroxyle en 5 ; on devrait donc observer, pour les dihydroxy-2',6' chalcones, une cyclisation plus rapide du côté de l'hydroxyle le plus acide.

Or, la flavanone (VI) est une forme stable, tandis que le composé (X) est instable ; le fait que son isomère stable (IX) ($R = OCH_3$, $R' = CH_3$) soit cyclisé sur l'OH le moins acide montre que le facteur cinétique n'est pas prépondérant dans la formation de l'isomère favorisé ; d'autres facteurs interviennent, trop nombreux pour permettre une interprétation simple des résultats obtenus.

En l'occurrence, les seules conclusions certaines, tirées de cette étude, sont les suivantes :

1°/ les composés, totalement transposés dans le sens 5,7,8
→ 5,6,7, possèdent deux substituants identiques en 7 et 8 (OCH_3 ou OH).

2°/ les composés, totalement transposés dans le sens 5,6,7
→ 5,7,8, possèdent deux substituants différents en 7 et 8, mais un OCH_3 commun en 7.

3°/ les composés, donnant lieu à un équilibre $5,6,7 \rightleftharpoons 5,7,8$, possèdent deux substituants différents en 7 et 8, mais un OH commun en 7, l'éthérification de l'hydroxyle en 7 semblant, dès lors, avoir une particulière influence.

2. ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION DU PHENYLE LATERAL SUR LA TRANSPOSITION.

L'étude systématique de CHOPIN et CHADENSON avait mis en cause la seule influence des substituants du noyau A des flavanones, ces dernières possédant toutes, en position 2, le même groupement phényle simple.

Il nous a donc paru intéressant de compléter ces travaux par l'examen de flavanones dont le noyau B est un paraméthoxyphényle (série anisique), ou un diméthoxy-3,4 phényle (série vératrique). (*)

Nous n'avons cependant pas repris tous les cas examinés par CHOPIN et CHADENSON ; deux exemples ont été choisis, situés respectivement dans le cas 1°/ (flavanones possédant deux substituants identiques en 7 et 8) et le cas 2°/ (flavanones possédant deux substituants différents en 7 et 8, mais un OCH_3 commun en 7) :

- les hydroxy-5 diméthoxy-7,8 ou 6,7 flavanones,
- les hydroxy-5 méthoxy-7 méthyl-6 ou méthyl-8 flavanones, substituées en 4' ou 3',4' par des groupements méthoxyles.

La synthèse totale de ces composés a dû être effectuée.

2.I. Hydroxy-5 diméthoxy-7,8 et 6,7 flavanones en séries anisique et vératrique.

2.I.I. Synthèse des flavanones étudiées.

2.I.I.I. Préparation des triméthoxy-5,6,7 flavanones des deux séries.

Ces deux flavanones ont été préparées par OLIVIERO, MARINI-BETTOLO et BARGELLINI (27), d'une part, et par NARASIMHACHARI, SASTRI et SESHADRI (28), d'autre part, et décrites comme suit :

(*) Par convention, tous les composés de la série anisique ($\text{R}' = \text{H}$, $\text{R} = \text{OCH}_3$) seront désignés par la lettre a,

tous les composés de la série vératrique ($\text{R} = \text{R}' = \text{OCH}_3$) seront désignés par la lettre b.

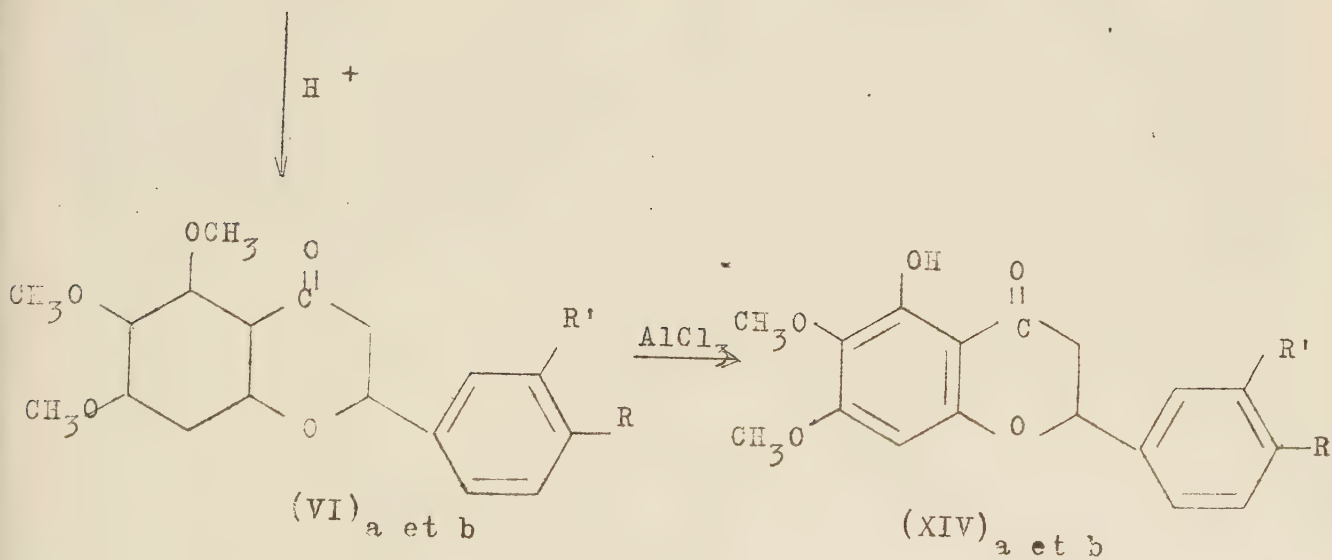
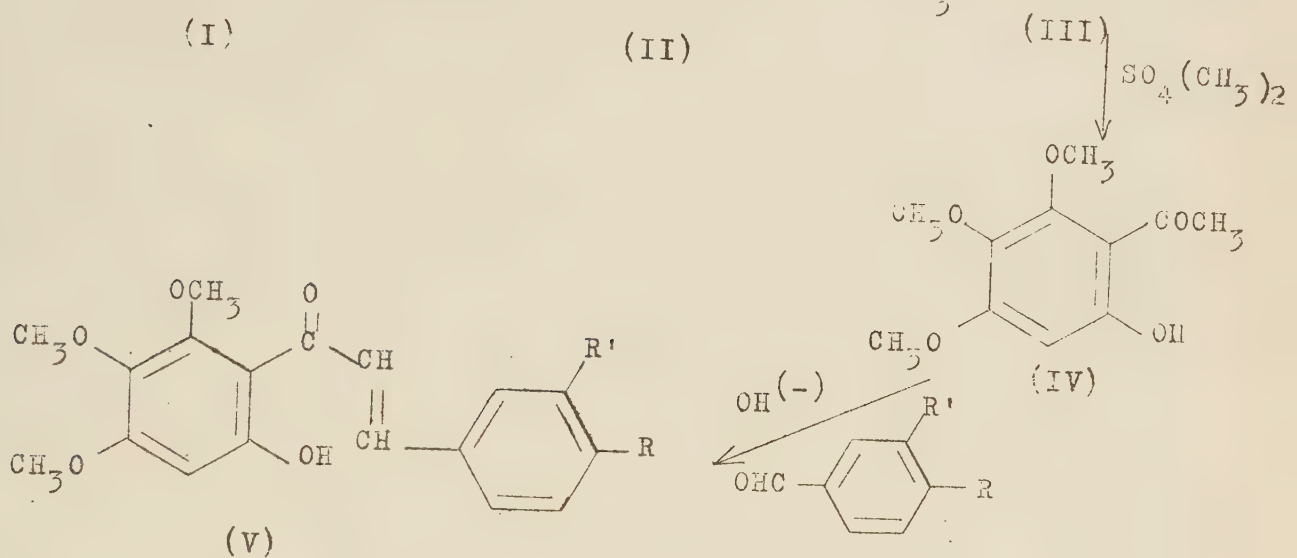
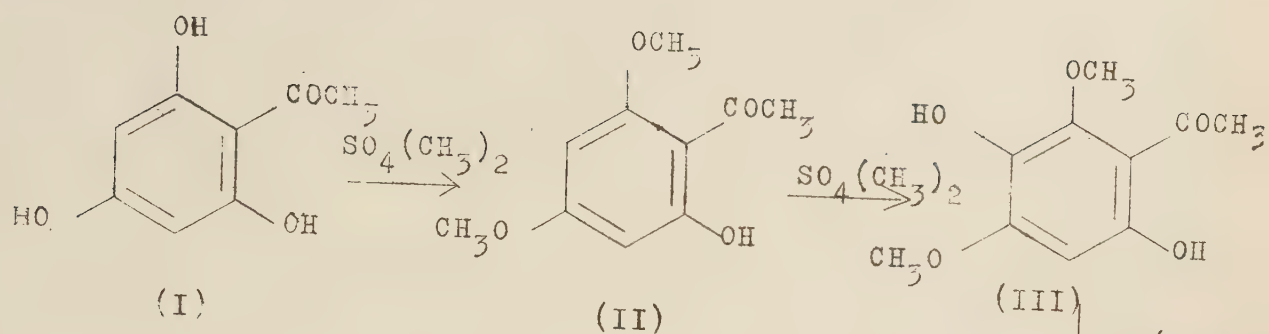
Les points de fusion sont exprimés en °C.

- tétraméthoxy-4',5,6,7 flavanone (VI_a) F. 114-5° (27)
F. 124-5° (28)(29)
- pentaméthoxy-3',4',5,6,7 flavanone (VI_b) F. 168° (27).

Leur synthèse fut effectuée selon la méthode des auteurs indiens (28) :

La phloracétophénone (I) est partiellement méthylée en diméthoxy-2,4 hydroxy-6 acétophénone (II) dont la parahydroxylation au persulfate conduit à la diméthoxy-2,4 dihydroxy-3,6 acétophénone (III) ; cette dernière a été partiellement méthylée en triméthoxy-2,3,4 hydroxy-6 acétophénone (IV) qui, par condensation avec les aldéhydes anisique et vératrique, fournit l'hydroxy-2' tétraméthoxy-4,4',5',6' chalcone (V_a), F. 140-1°, et l'hydroxy-2' pentaméthoxy-3,4,4',5',6' chalcone (V_b), F. 136° (27), (28).

Par cyclisation en milieu acide de ces chalcones, on obtient la tétraméthoxy-4',5,6,7 flavanone (VI_a), F. 115°, et la pentaméthoxy-3',4',5,6,7 flavanone (VI_b), F. 163°.



2.1.1.2. Préparation des triméthoxy-5,7,8 flavanones en séries anisique et vératrique.

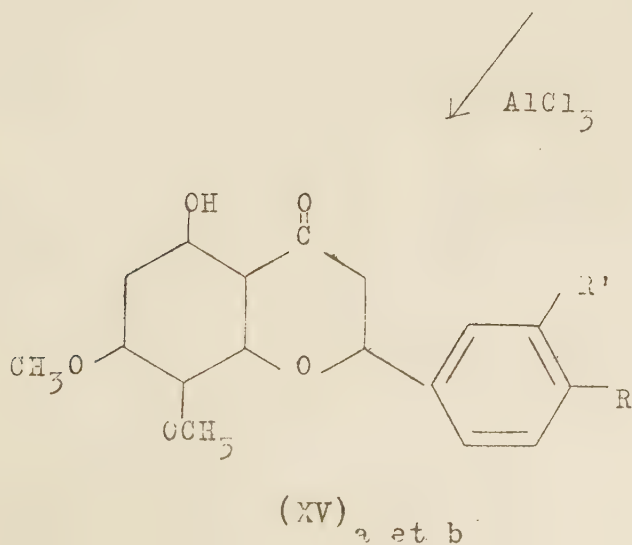
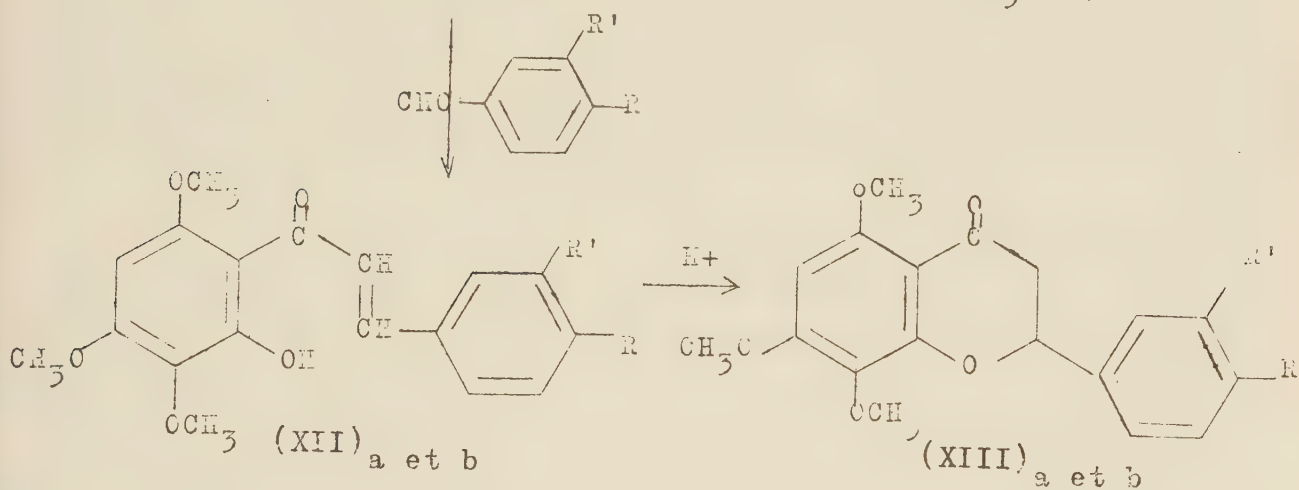
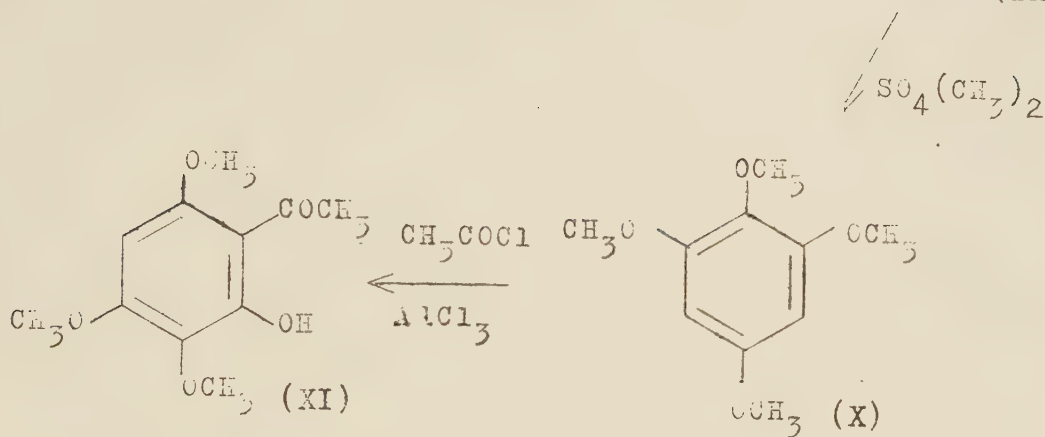
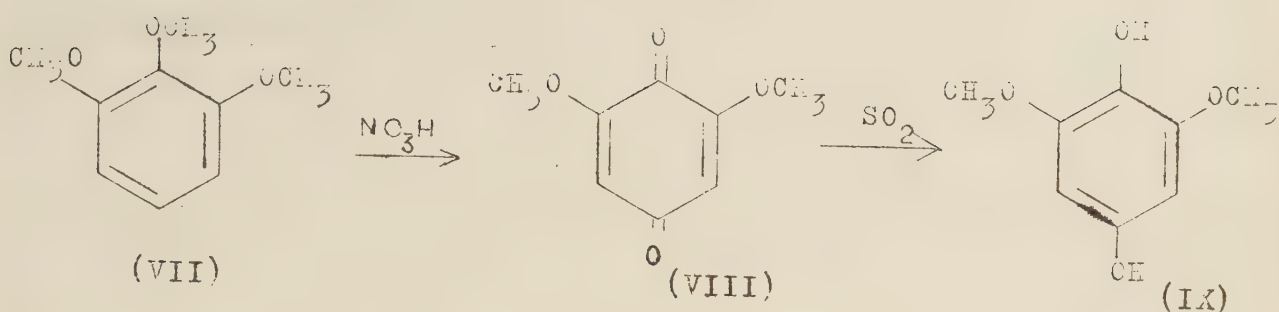
Nous avons utilisé, pour la synthèse de ces flavanones déjà connues, la méthode de OLIVIERO, MARINI-BETTOLO et BARGELLINI (27).

La littérature décrit ces composés comme suit :

- tétraméthoxy-4',5,7,8 flavanone (XIII_a) F. 138-40° (31)
- pentaméthoxy-3',4',5,7,8 flavanone (XIII_b) F. 172° (27,32).

Le triméthyl-éther du pyrogallol (VII), oxydé par l'acide nitrique, donne la diméthoxy-2,6 quinone (VIII) dont la réduction par SO₂ conduit à l'hydroquinone correspondante (IX) ; sa méthylation, par le sulfate de méthyle dans l'acétone, en présence de carbonate de potassium, fournit le tétraméthoxy-1,2,3,5 benzène (X) dont la condensation avec le chlorure d'acétyle, en présence de chlorure d'aluminium en solution étherée, donne, avec de bons rendements, l'hydroxy-2 triméthoxy-3,4,6 acétophénone (XI).

Par condensation de cette acétophénone avec les aldéhydes anisique et vératrique, on obtient l'hydroxy-2' tétraméthoxy-3',4,4',6' chalcone (XII_a), F. 140-2°, et l'hydroxy-2' pentaméthoxy-3,3',4,4',6' chalcone (XII_b), F. 144° ; leur cyclisation en milieu acide fournit : la tétraméthoxy-4',5,7,8 flavanone (XIII_a), fondant à 139-40°, et la pentaméthoxy-3',4',5,7,8 flavanone (XIII_b), fondant à 169°.



2.1.1.3. Préparation des hydroxy-5 flavanones correspondantes.

La synthèse de ces flavanones nécessitait une méthode sélective de déméthylation en position 5. Nous avons utilisé l'action du chlorure d'aluminium dans l'éther anhydre. Cette technique, de large emploi en série flavonique, a été appliquée, pour la première fois, aux flavanones, par CHOPIN et CHADENSON (23_f). Elle ne donne lieu à aucune isomérisation.

La déméthylation des flavanones (VI_a), (VI_b), (XIII_a) et (XIII_b) fournit :

- 1'hydroxy-5 triméthoxy-4',6,7 flavanone (XIV_a) F.132°
- 1'hydroxy-5 tétraméthoxy-3',4',6,7 flavanone (XIV_b) F.156-7°
- 1'hydroxy-5 triméthoxy-4',7,8 flavanone (XV_a) F.138,5°
- 1'hydroxy-5 tétraméthoxy-3',4',7,8 flavanone (XV_b) F.157-8°.

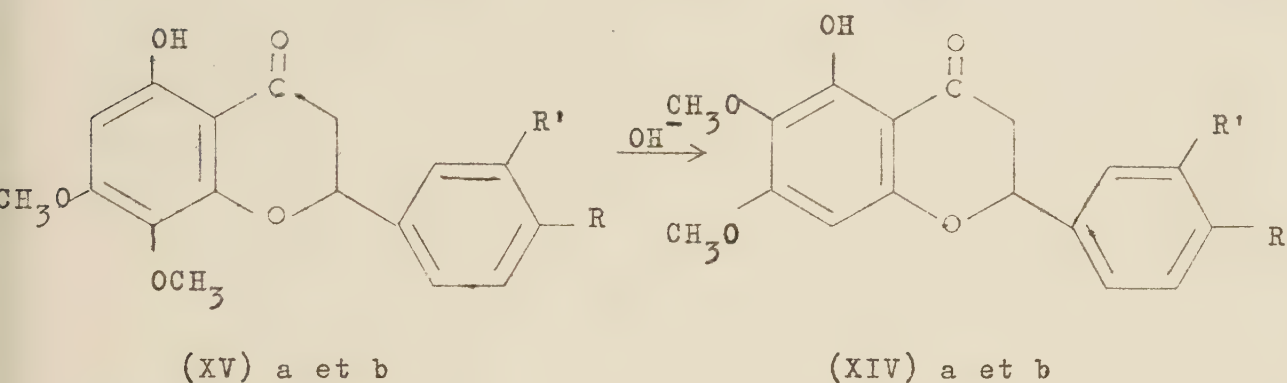
Seules, les flavanones de la série anisique (XIV_a) et (XV_a) ont été décrites par AIYAR, DASS et SESHADRI (33) qui leur attribuent des points de fusion respectifs de F. 132-3° (XIV_a) et F. 137-8° (XV_a), en accord avec nos résultats.

2.1.2. Transpositions alcalines.

La transposition des flavanones correspondantes, non substituées sur le phényle latéral, était totale dans le sens 5,7,8 $\longrightarrow$ 5,6,7 (23_b) ; l'isomère préférentiel possédait le point de fusion le plus élevé : le composé 5,7,8, F. 99-100°, donnant la flavanone 5,6,7, F. 147-9° ; cette constatation suggérerait d'utiliser le point de fusion pour la prévision du composé le plus stable, ce critère n'étant toutefois valable que pour un même système cristallin.

Au contraire, l'introduction de méthoxyles en 4' et 3',4' sur ces flavanones fournit des composés de points de fusion très voisins, ce faible écart ne permettant pas, à priori, de déterminer l'isomère préférentiel.

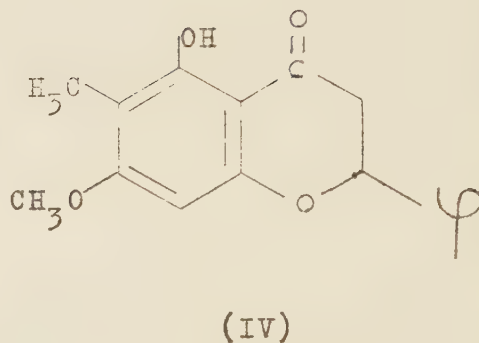
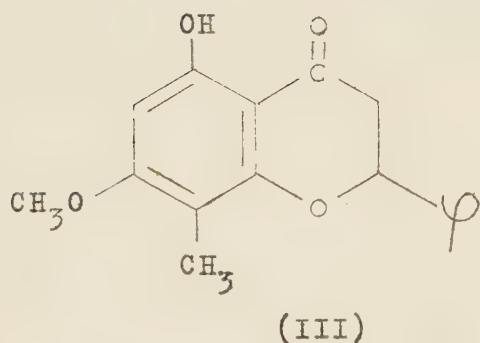
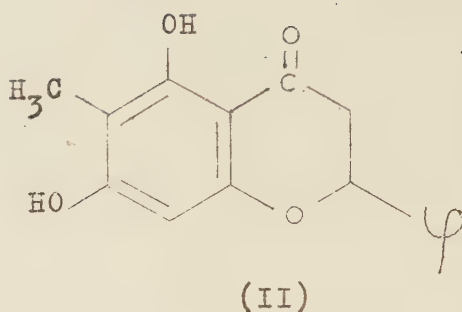
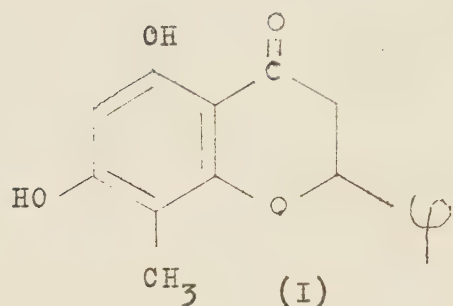
Nous avons donc soumis les hydroxy-5 diméthoxy-7,8 flavanones anisique et vératrique (XV_a et b) à un chauffage de cinq minutes, en milieu alcalin, sous azote, et constaté leur transposition totale, comme en série phényle, en flavanones trisubstituées en 5,6,7 (XIV_a et b) ; les substituants du noyau B n'ont donc pas, ici, d'influence particulière.



2.2. Hydroxy-5 méthoxy-7 méthyl-8 et méthyl-6 flavanones, en séries anisique et vératrique.

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction générale de ce travail, l'étude des flavanones naturelles de ce type (cryptostrobine (I) et strobopinine (II)), par LINDSTEDT et MISIORNY (19) mettait en évidence un équilibre d'isomérisation tout à fait comparable à celui observé chez les flavones correspondantes.

Cependant, CHOPIN (23_d) montra que l'éther monométhyllique de la strobopinine (IV) subissait, du fait de l'éthérification de l'hydroxyle en 7, une transposition totale, en milieu acide ou alcalin, en éther monométhyllique de la cryptostrobine (III).



Il nous parut, dès lors, intéressant d'examiner l'influence de substituants sur le phényle latéral sur l'isomérisation de ces mêmes éthers méthyliques.

Conduite différemment du cas précédent, cette étude envisage la cyclisation de la dihydroxy-2',6' chalcone obtenue par déméthylation bromhydrique de la chalcone méthylée correspondante.

2.2.1. Série anisique.

Nous avons tout d'abord, en utilisant la technique de BROCKMANN et MAIER (34), synthétisé l'hydroxy-2' méthyl-3' triméthoxy-4,4',6' chalcone, F. 136-7°, décrite avec un point de fusion égal à 134-5° (35) (VII).

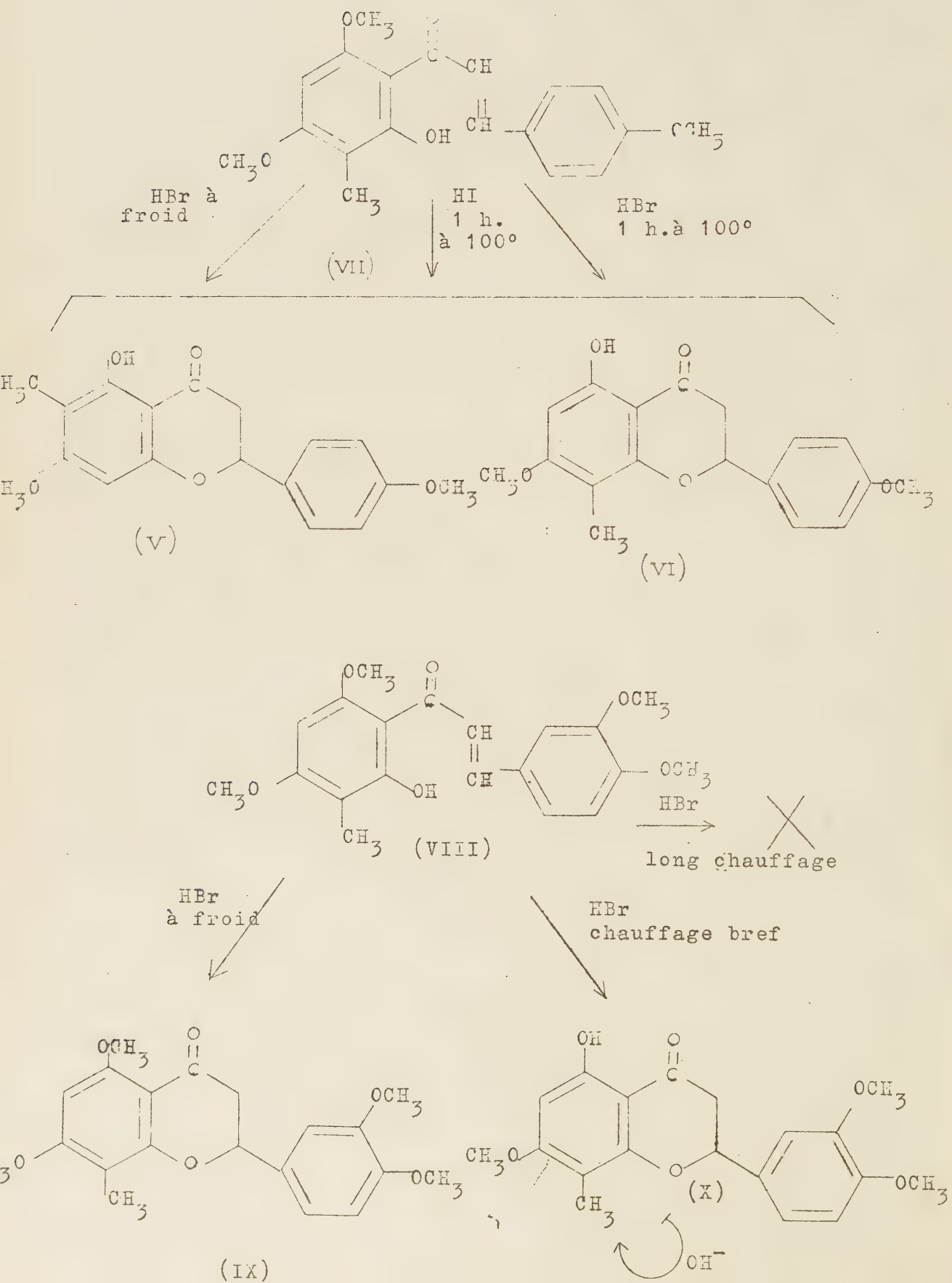
Cette chalcone fut ensuite soumise à plusieurs traitements par les hydracides iodhydrique ou bromhydrique, sous diverses conditions ; dans tous les cas, nous avons obtenu un mélange, à parties égales, des isomères méthyl-6 et méthyl-8, identifiés grâce aux échantillons de référence fournis par MATSUURA et décrits comme suit (36) :

- hydroxy-5 diméthoxy-4',7 méthyl-6 flavanone (V) F. 148°
- hydroxy-5 diméthoxy-4',7 méthyl-8 flavanone (VI) F. 138-40°.

Toutefois, il nous a été possible d'isoler l'isomère méthyl-6 (V) à l'état pur, par chromatographie sur colonne d'alumine ; nous avons pu vérifier qu'un chauffage en milieu alcalin le transposait intégralement, comme en série phényle, en isomère méthyl-8 correspondant, unique composé obtenu également après un traitement similaire du mélange des deux flavanones.

En outre, ce même isomère méthyl-6, soumis à un chauffage à 180° pendant une heure et demie, fournit, comme le traitement acide de la chalcone (VII), un mélange des deux isomères ; ce résultat fut vérifié chromatographiquement et par point de fusion mélangé, avec les produits de référence.

Il est intéressant de remarquer que la dihydroxy-2',6' chalcone d'ouverture possède, dans ce cas présent, un comportement différent vis à vis de la transposition alcaline d'une part, acide et thermique d'autre part ; par ailleurs, l'isomère préférentiel est ici la flavanone de point de fusion le plus bas, contrairement aux observations faites en série phényle.



2.2.2. Série vératrique.

Comme précédemment, nous avons préparé l'hydroxy-2' tétraméthoxy-3,4,4',6' méthyl-3' chalcone (VIII), F. 148-50°, décrite dans la littérature avec un point de fusion égal à 147-8° (37).

Cette chalcone, soumise en solution acétique à un traitement bromhydrique d'une vingtaine d'heures, à température ordinaire, se cyclise sans déméthylation ; en effet, la flavanone obtenue est inchangée par traitement au sulfate de méthyle, en milieu alcalin, et, de plus, régénère la chalcone de départ, par chauffage avec les bases diluées ; il s'agit donc de la tétraméthoxy-3',4',5,7 méthyl-8 flavanone (X), F. 178-80°.

Un traitement bromhydrique, à chaud, pendant un temps prolongé, de la chalcone (VIII) nous ayant donné des gommes incristallisables, nous avons réduit le temps de chauffage et obtenu, cette fois, un unique composé : une flavanone, de point de fusion F. 169-70°, identique à l'hydroxy-5 triméthoxy-3',4',7 méthyl-8 flavanone (X), obtenue par déméthylation par le chlorure d'aluminium dans l'éther anhydre de la flavanone (IX).

Par chromatographie sur papier, nous avons observé, à l'état de trace, un composé de même fluorescence et de mêmes réactions colorées que l'isomère méthyl-6 correspondant, en série anisique ; cependant, la proportion d'isomère méthyl-8, seul composé isolé, est beaucoup plus grande ; l'isomérisation en série vératrique est donc très comparable à celle de la série phényle.

Il est à noter qu'un essai de chauffage en milieu alcalin de l'isomère méthyl-8 régénère ce composé sans transposition.

3. CONCLUSION.

Comparativement aux résultats obtenus en série simple, la substitution en 4' et 3',4' n'apporte aucune modification, au sens de la transposition alcaline qui reste totale, dans le sens $5,7,8 \longrightarrow 5,6,7$ pour les hydroxy-5 diméthoxy-7,8 flavanones, et dans le sens $5,6,7 \longrightarrow 5,7,8$ pour les hydroxy-5 méthoxy-7 méthyl-6 flavanones (38). Il est intéressant d'observer que l'isomérisation demeure intégrale malgré le faible écart des points de fusion et donne, cette fois, naissance aux flavanones fondant le plus bas, contrairement à ce qui s'était passé dans le cas des composés non substitués sur le phényle latéral.

La comparaison peut également être soutenue, en milieu acide, dans le cas de l'hydroxy-5 méthoxy-7 méthyl-6 flavanone de la série vératrique ; toutefois, le mélange d'isomères obtenu par déméthylation bromhydrique de la chalcone (VII) (série anisique) et par traitement thermique de l'isomère méthyl-6 semble attribuer au substituant en 4' une influence particulière ; en effet, au cours du traitement bromhydrique, deux réactions concurrentes et simultanées se produisent : la cyclisation et la déméthylation.

Une cyclisation préalable fournirait exclusivement l'isomère méthyl-8 ; la formation d'un intermédiaire où les deux hydroxyyles en compétition sont libres est donc ici certaine, la recyclisation s'effectuant, dans ce cas, à la fois sur l'OH en 2' et sur celui en 6'.

Ce résultat met en relief le caractère particulier du groupement paraméthoxyle que la présence d'un autre groupement méthoxyle en ortho semble inhiber partiellement.

En accord avec ces faits, il est à noter que nous avons toujours eu beaucoup plus de difficultés à cycliser les chalcones en série anisique qu'en série vératrique ; le groupement paraméthoxyle semble avoir, vis à vis de la chalcone, une influence stabilisante.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E .

SERIE DES FLAVANONES SUBSTITUEES EN 5,6,7 ET 5,7,8.

A - SYNTHESE DES TRIMETHOXY-5,6,7 FLAVANONES, EN SERIES ANISIQUE ET VERATRIQUE.

- Diméthoxy-2,4 hydroxy-6 acétophénone (II).

Une mole de phloracétophénone (I), préparée par condensation de l'acétonitrile sur le phloroglucinol, dans l'éther anhydre, en présence de gaz chlorhydrique (30), est méthylée par deux moles de sulfate de méthyle.

Cette réaction, effectuée dans l'acétone anhydre, en présence de carbonate de potassium, donne un rendement de 97 % en produit brut. Cristaux blancs, F. 78° (Litt. 82-3°) (39).

- Dihydroxy-2,5 diméthoxy-4,6 acétophénone (III).

23 g de l'acétophénone (II), en solution dans la soude à 10 %, sont additionnés, goutte à goutte, d'une solution aqueuse de persulfate de potassium, suivant la technique de SASTRI et SESHADRI (39).

Une première acidification, à pH 6, régénère 9 g du produit de départ. La solution aqueuse résiduelle laisse déposer, par chauffage avec l'acide chlorhydrique concentré, des cristaux bruns (9 g), F. 164° (Litt. 164-5°) (39).

- Hydroxy-2' tétraméthoxy-4,4',5',6' chalcone (V_a).

Par méthylation, suivant SASTRI et SESHADRI, de 9 g de l'acétophénone précédente, on obtient, avec une mole de sulfate de méthyle, 6 g d'hydroxy-2 triméthoxy-4,5,6 acétophénone (IV).

3 g de ce dernier composé (huile brune non cristallisée) sont condensés, en solution alcoolique, avec une égale quantité d'aldéhyde anisique, en présence de 5 cm³ de soude à 30 %. La solution rouge obtenue est laissée au repos, pendant 15 heures, puis acidifiée et diluée. Il se forme un précipité rouge orangé qui cristallise, dans l'alcool, en aiguilles orangées (2,8 g), F. 140-1° (Litt. 140-1°) (27) (28).

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 365 m μ .

- Hydroxy-2' pentaméthoxy-3,4,4',5',6' chalcone (V_b).

La condensation de 3 g de l'acétophénone (IV), avec 3 g d'aldéhyde vératrique, suivant la même technique que précédemment, fournit, après recristallisation dans l'alcool, 3 g de fines aiguilles orangées, F. 136° (Litt. 136°) (27).

- Tétraméthoxy-4',5,6,7 flavanone (VI_a).

On chauffe à reflux, pendant 30 heures, 3 g de chalcone (V_a), en solution alcoolique, et 40 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N.

Par évaporation partielle de l'alcool, il y a précipitation d'un composé jaune pâle.

Sa recristallisation dans l'alcool donne 0,6 g d'aiguilles jaune pâle, F. 115° (Litt. 114-5° (27) et 124-5° (28)).

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 277 et 328 m μ

$\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 253 et 302 m μ .

Analyse : $C_{19}H_{20}O_6$, Calc. % : C 66,27 - H 5,85

Tr.	66,28	5,92
	66,20	5,97.

- Pentaméthoxy-3',4',5,6,7 flavanone (VI_b).

La cyclisation de 1 g de chalcone (V_b), par la même technique que précédemment, fournit 0,57 g de flavanone, cristallisant en aiguilles blanches, F. 163° (Litt. 168°) (27).

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 280 et 326 mμ
 $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 253 et 312 mμ.

Analyse : C₂₀H₂₂O₇, Calc. % : C 64,16 - H 5,92
Tr. 63,91 5,99.

B - SYNTHÈSE DES TRIMÉTHOXY-5,7,8 FLAVANONES, EN SÉRIE ANISIQUE ET VERATRIQUE.

- Hydroxy-2 triméthoxy-3,4,6 acétophénone (XI).

- La méthylation de 25,2 g de pyrogallol, par le sulfate de méthyle dans l'acétone anhydre, suivant (40), fournit, après distillation, 28 g d'ester triméthylé (VII) (Rd^t = 83 %).

- L'oxydation nitrique de ce dernier, suivant GRAEBE et HESS (41), donne 23 g (81 %) de cristaux jaune d'or. Cette diméthoxy-2,6 quinone (VIII) fond à 256°.

- Sa réduction par SO₂, suivant BARGELLINI et BINI (42), conduit à la diméthoxy-2,6 hydroquinone (IX) (16 g) (70 %), en aiguilles blanches, F. 156-8°.

- La méthylation de cette hydroquinone, par un excès de sulfate de méthyle, en milieu alcalin et anhydre, fournit 15 g de tétraméthoxy-1,2,3,6 benzène (X), sous forme d'huile semi-cristallisée.

- Cette huile est utilisée directement pour la condensation avec le chlorure d'acétyle, dans l'éther anhydre, en présence de chlorure d'aluminium, suivant (43), donnant 14 g d'hydroxy-2 triméthoxy-3,4,6 acétophénone (XI), F. 108° (Rd^t = 82 %).

- Hydroxy-2' tétraméthoxy-3',4,4',6' chalcone (XII_a).

3 g de l'acétophénone précédente et 3 g d'anisaldéhyde sont condensés, en solution alcoolique, en présence de soude concentrée, suivant (27).

Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 3,1 g de prismes orangés, F. 140-2° (Litt. 138-40°) (31).

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 365 mμ.

- Hydroxy-2' pentaméthoxy-3,3',4,4',6' chalcone (XII_b).

Comme précédemment, la condensation de 3 g d'acétophénone (XI) fournit des prismes orangés (3 g), F. 144° (Litt. 143°) (44) (27).

- Tétraméthoxy-4',5,7,8 flavanone (XIII_a)

La cyclisation acide de la chalcone (XII_a) (1 g), par la technique utilisée dans la série des triméthoxy-5,6,7 flavanones, s'est avérée assez difficile ; toujours incomplète, elle fournit un mélange de chalcone et de flavanone inséparables par cristallisation fractionnée. Nous avons utilisé la méthode de BARGELLINI et ZORAS (31) : dilutions successives de la solution alcoolique acide, avec séparation des composés précipités. La chalcone, un peu moins soluble, précipite au cours des premières dilutions. En fin de précipitation, la proportion de flavanone est beaucoup plus importante et deux recristallisations dans le benzène ont permis de l'obtenir à l'état pur, en cristaux cubiques, fondant à 139-40° (Litt. 138-40°) (31).

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 285 et 327 mμ

$\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 255 et 310 mμ

Analyse : C₁₉H₂₀O₆, Calc. % : C 66,27 - H 5,85

Tr.	66,26	5,85
	66,31	5,80.

- Pentaméthoxy-3',4',5,7,8 flavanone (XIII_b).

La cyclisation de 1 g d'hydroxy-2' pentaméthoxy-3,3',4,4',6' chalcone (XII_b), beaucoup plus facile que dans le cas précédent, fournit 0,9 g d'aiguilles blanc crème, F. 169° (Litt. 172°) (32) (27).

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 285 et 327 m μ

λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{min}}$ 255 et 310 m μ

Analyse : C₂₀H₂₂O₇, Calc. % : C 64,16 - H 5,92
63,87 5,97.

C - DEMETHYLATION EN 5 DES TRIMETHOXY-5,6,7 ET 5,7,8 FLAVANONES, EN SERIES ANISIQUE ET VERATRIQUE.

- Technique générale de déméthylation en 5 des flavanones.

Suivant la technique, utilisée pour la première fois, dans la série des flavanones, par CHOPIN et CHADENSON (23_f), 100 mg de flavanone, dissous dans l'éther anhydre, sont additionnés de 1,5 g de chlorure d'aluminium fraîchement sublimé. Après reflux pendant une vingtaine d'heures, le solvant est évaporé et le complexe résiduel hydrolysé par un mélange de 200 cm³ de glace pilée et de 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Après repos, le précipité obtenu est filtré et recristallisé.

- Hydroxy-5 triméthoxy-4',6,7 flavanone (XIV_a).

Par déméthylation de la tétraméthoxy-4',5,6,7 flavanone (VI_a), on obtient, après recristallisation dans le méthanol, des aiguilles blanc-crème, F. 132° ; (ce composé a déjà été préparé, par cette méthode, par LAYAR, DASS et SESHADRI (33) qui donnent, comme point de fusion, F. 132-3°).

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 290 et 340 m μ

λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{min}}$ 255 et 320 m μ

λ $\frac{\text{EtOH/AlCl}_3}{\text{max}}$ 296 m μ

Analyse : $C_{18}H_{18}O_6$, Calc. % : C 65,44 - H 5,49
Tr. 65,12 5,43.

- Hydroxy-5 tétraméthoxy-3',4',6,7 flavanone (XIV_b).

La déméthylation de la pentaméthoxy-3',4',5,6,7 flavanone donne, après deux recristallisations dans le méthanol, de fines aiguilles blanches, F. 156-7°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 290 et 340 m μ
 $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 255 et 322 m μ
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/\text{AlCl}_3}$ 295 m μ

Analyse : $C_{19}H_{20}O_7$, Calc. % : C 63,33 - H 5,59
Tr. 63,20 5,54.

- Hydroxy-5 triméthoxy-4',7,8 flavanone (XV_a).

Aiguilles jaune-brun (méthanol, éthanol),
F. 138,5-139,5° (Litt. 137-8°) (33).

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 292 et 348 m μ
 $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 256 et 319 m μ
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/\text{AlCl}_3}$ 302 m μ

Analyse : $C_{18}H_{18}O_6$, Calc. % : C 65,44 - H 5,49
Tr. 65,41 5,61

- Hydroxy-5 tétraméthoxy-3',4',7,8 flavanone (XV_b).

Aiguilles jaunes, F. 157-8°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 290 et 345 m μ
 $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 255 et 318 m μ
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/\text{AlCl}_3}$ 293 m μ

Analyse : $C_{19}H_{20}O_7$, Calc. % : C 63,33 - H 5,59
Tr. 63,66 5,67.

D - TRANSPOSITIONS ALCALINES.

I. Traitement alcalin d'hydroxy-5 triméthoxy-4',7,8 flavanone (XV_a).

35 mg de cette flavanone, dissous dans 3 cm³ d'alcool et additionnés de 0,35 cm³ de soude à 30 %, sont chauffés pendant cinq minutes au reflux, sous atmosphère d'azote.

Après refroidissement, acidification et évaporation de l'alcool, la solution diluée est extraite par l'éther.

La solution étherée est ensuite lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par l'eau et séchée.

Le résidu sec, obtenu par évaporation de l'éther, est repris par le méthanol, amenant la précipitation d'un composé blanc jaunâtre ; celui-ci, après une autre recristallisation dans ce solvant, donne des cristaux blancs, F. 131-2°, dont le point de fusion, en mélange avec l'hydroxy-5 triméthoxy-4',6,7 flavanone (XIV_a), ne subit pas d'abaissement.

Par contre, le point de fusion mélangé avec la flavanone initiale présente un abaissement d'environ 30°.

II. Traitement alcalin d'hydroxy-5 tétraméthoxy-3',4',7,8 flavanone (XV_b).

Le traitement précédent, appliqué à 21 mg de cette flavanone, aboutit, après trois recristallisations dans l'éthanol et le méthanol, à des cristaux jaune clair, F. 154-6°.

Le point de fusion mélangé avec l'isomère hydroxy-5 diméthoxy-6,7 correspondant (XIV_b) n'est pas abaissé.

Le point de fusion mélangé avec la flavanone initiale est abaissé d'environ 20°.

E - HYDROXY-5 METHOXY-7 METHYL-6 ET METHYL-8 FLAVANONES, EN
SERIES ANISIQUE ET VERATRIQUE.

- Hydroxy-2 méthyl-3 diméthoxy-4,6 acétophénone.

Par méthylation de la phloracétophénone, par l'iodure de méthyle, dans l'acétone anhydre, en présence de carbonate de potassium, on obtient des cristaux jaune vert, F. 140-1° (Litt. 141-2°) (35).

- Hydroxy-2' méthyl-3' triméthoxy-4,4',6' chalcone (VII).

Cette chalcone a été préparée par condensation de l'acétophénone précédente et de l'anisaldéhyde, en milieu alcalin concentré, suivant la technique décrite par BROCKMANN et MAIER (34).

Elle cristallise dans l'alcool, en aiguilles orangées, fondant à 136-7° (Litt. 134-5°) (35).

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 366 m μ

- Hydroxy-2' méthyl-3' tétraméthoxy-3,4,4',6' chalcone (VIII).

Par la même technique que précédemment, on obtient, avec l'aldéhyde vératrique, des aiguilles orangées, F. 148-50°, (Litt. 147-8°) (37).

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 372 m μ

- Déméthylations bromhydrique et iodhydrique d'hydroxy-2'
méthyl-3' triméthoxy-4,4',6' chalcone (VII).

1°/ Acide bromhydrique à froid.

1 g de la chalcone (VII), en solution dans 40 cm³ d'acide acétique, est additionné d'une solution d'acide bromhydrique (10 cm³ d'acide bromhydrique + anhydride acétique jusqu'à cessation du dégagement de chaleur).

La solution rouge, ainsi obtenue, est laissée en repos à la température ambiante, pendant une vingtaine d'heures.

En fin d'opération, après un chauffage de cinq minutes à 100°, la solution est versée sur glace. Le précipité formé est filtré et chromatographié.

2°/ Acide iodhydrique 28 % à chaud.

500 mg de chalcone (VII), dans 15 cm³ d'acide acétique et 5 cm³ d'acide iodhydrique à 28 %, sont chauffés pendant une heure au reflux.

De même que précédemment, la solution rouge est versée sur glace et le précipité formé contrôlé chromatographiquement.

3°/ Acide bromhydrique 40 % à chaud.

Les mêmes proportions de réactifs que dans le premier cas sont utilisées, mais la solution est immédiatement soumise à un chauffage d'une heure à reflux.

De même, la solution est versée sur glace et le précipité chromatographié.

- Identification et séparation des produits obtenus.

Le contrôle chromatographique de ces différents essais, comparativement aux hydroxy-5 méthyl-8 diméthoxy-4',7 et hydroxy-5 méthyl-6 diméthoxy-4',7 flavanones, échantillons authentiques fournis par MATSUURA, montre la présence de ces deux isomères dans les trois produits obtenus :

Sur papier et dans un solvant composé de la phase inférieure d'un mélange à parties égales de méthanol et d'éther de pétrole 40-60° (la séparation des phases est obtenue par addition de quelques gouttes d'eau), l'isomère méthyl-6 (V), F. 148°, (36) a un R_f de 0,75 et présente une coloration orangée avec la benzidine bis-diazotée, tandis que l'isomère méthyl-8, coloré en rouge violacé par la benzidine, a un R_f de 0,71.

Nous avons donc réuni les composés provenant des trois opérations précédentes et procédé à une séparation sur une colonne d'alumine, dans le benzène anhydre.

La fraction de tête donne, presque exclusivement, l'isomère méthyl-6 et une recristallisation, dans le méthanol, fournit des aiguilles blanches, n'abaissant pas le point de fusion en mélange avec le produit de référence.

L'isomère méthyl-8, élué moins facilement, n'a pu être isolé à l'état pur, par cette méthode ; bien qu'en faible proportion, des traces d'isomère méthyl-6 sont toujours décelables, par chromatographie.

- Isomérisation de ces deux flavanones.

1°/ Transposition alcaline de l'isomère méthyl-6 (V).

Quelques mg de cette flavanone, dissous dans 4 cm³ d'éthanol, sont traités, en atmosphère d'azote, par 0,35 cm³ de soude à 30%.

Après un chauffage de cinq minutes à 100°, la solution refroidie, acidifiée et diluée, laisse déposer un précipité qui est filtré et recristallisé dans le méthanol.

Les cristaux obtenus fondent à 138-40° et présentent une réaction rouge violacé avec la benzidine bis-diazotée.

Le point de fusion, en mélange avec l'isomère méthyl-8 (VI) de référence, ne présente pas d'abaissement.

2°/ Traitement alcalin du mélange des deux isomères, obtenu par déméthylation bromhydrique de la chalcone (VII).

Le même traitement que précédemment fournit des cristaux en oursins (méthanol), fondant à 138-40°, ne donnant pas d'abaissement du point de fusion en mélange avec l'isomère méthyl-8 et présentant une seule tache, rouge violet à la benzidine, par chromatographie sur papier.

3°/ Traitement thermique de l'isomère méthyl-6 (V).

Quelques mg de cette flavanone, en tube scellé sous vide, sont chauffés à 180°, dans un bain métallique, pendant 1 h.30.

Après refroidissement et reprise par l'alcool, le solide obtenu est filtré et recristallisé dans le benzène, puis l'alcool.

Par évaporation lente, des cristaux se séparent, dont la fusion s'étale sur une dizaine de degrés, F. 135-145°.

La chromatographie sur papier révèle la présence des deux isomères, le point de fusion mélangé avec chacun des deux produits de référence étant nettement abaissé.

- Traitements bromhydriques de l'hydroxy-2' méthyl-3' tétraméthoxy-3,4,4',6' chalcone (VIII).

1°/ Acide bromhydrique à froid.

1 g de chalcone (VIII), dans 10 cm³ d'acide acétique et un mélange de 10 cm³ d'acide bromhydrique à 48 % et de 10 cm³ d'anhydride acétique, est laissé en repos, à température ordinaire, pendant 15 heures. On procède ensuite à un chauffage de trois minutes à 100° et verse sur glace.

Le précipité rouge formé est séparé et purifié par ébullition avec du charbon animal. Quatre recristallisations sont nécessaires pour obtenir un point de fusion stable (benzène, méthanol).

On sépare finalement des aiguilles blanches, F. 178-80°. Ce composé ne réagit que très faiblement avec le perchlorure de fer et la benzidine bis-diazotée.

Spectre U.V.	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$	285 et 323 m μ
	$\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$	251 et 312 m μ

Analyse : C₂₀H₂₂O₆, correspondant à la tétraméthoxy-3',4',5,7 méthyl-8 flavanone (IX) : Calc. % : C 67,02 - H 6,19
Tr. 66,84 6,24.

- La méthylation de 100 mg de ce composé par 70 mg de sulfate de méthyle, dans l'acétone anhydre, en présence de carbonate de potassium, régénère le produit de départ. Point de fusion mélangé, 178-9°, non abaissé.

- Un traitement alcalin de 50 mg de cette flavanone, par la technique habituelle, fournit exclusivement la chalcone de départ, F. mélangé, 148-50°, non abaissé.

- Hydroxy-5 triméthoxy-3',4',7 méthyl-8 flavanone (X).

100 mg de la flavanone précédente (IX) sont déméthylés dans l'éther anhydre par 1,5 g de chlorure d'aluminium sublimé.

Le produit obtenu cristallise dans le méthanol, en aiguilles blanches, F. 169-70°.

Réaction au FeCl_3 alcoolique : vert

Réaction à la benzidine bis-diazotée : rouge violet

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 290 et 336 m μ

$\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ 251 et 328 m μ

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/\text{AlCl}_3}$ 302 m μ

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$, Calc. % : C 66,27 - H 5,85

Tr. 66,48 5,83.

2°/ Acide bromhydrique à chaud pendant un temps prolongé.

500 mg de la chalcone (VIII), en solution dans l'acide acétique (5cm³), additionnés d'un mélange à volumes égaux d'acide bromhydrique à 48 % et d'anhydride acétique, sont chauffés pendant 45 minutes au reflux. L'on verse sur glace et neutralise par le bicarbonate de sodium, puis la solution est extraite par l'éther.

Une chromatographie révèle la présence d'un mélange complexe, comprenant de nombreux produits d'oxydation qu'il nous a été impossible de séparer.

3°/ Acide bromhydrique à chaud pendant un temps bref.

Dans les mêmes proportions que précédemment, mais en réduisant le temps de chauffage à trois minutes, on sépare, par la technique habituelle, des cristaux blancs (éthanol, puis benzène), F. 169-70°, réagissant en vert au perchlorure de fer et en rouge violet à la benzidine diazotée, identiques à l'hydroxy-5 triméthoxy-3',4',7 méthyl-8 flavanone, obtenue par déméthylation, par le chlorure d'aluminium, de la flavanone (IX). Point de fusion mélangé non abaissé, traces chromatographiques identiques.

C H A P I T R E I I

ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION DU PHENYLE LATERAL SUR LA TRANSPOSITION DES FLAVANONES DISUBSTITUEES EN 5,6 ET 5,8.

1. INTRODUCTION.

L'étude de l'isomérisation des flavanones trisubstituées en 5,6,7 et 5,7,8 s'étant révélée trop complexe pour l'établissement de lois générales, CHOPIN et CHADENSON entreprirent la synthèse de flavanones disubstituées en 5,6 et 5,8, dans l'espoir d'obtenir là des modèles d'étude plus simples.

Ce mode de substitution existe dans la nature, chez les flavones et flavonols, mais, à notre connaissance, aucune flavanone naturelle de ce type n'a été isolée.

Les travaux effectués dans cette série ont fait l'objet de plusieurs notes préliminaires (45) et ont été rassemblés dans un mémoire (46).

Loin de permettre l'interprétation plus facile escomptée de ce type de substitution, le comportement des dérivés des 5,6 et 5,8 flavanones présente, au contraire, un certain nombre d'anomalies par rapport aux séries précédemment examinées.

Ainsi, par exemple, l'hydroxy-5 méthoxy-8 flavanone (III) qui s'isomérisait tout à fait normalement, en milieu alcalin, en hydroxy-5 méthoxy-6 flavanone (IV), donne naissance, par déméthylation acide, à la dihydroxy-5,8 flavanone (I), sans aucune transposition.

Il faut donc admettre que l'hétérocycle présente une stabilité tout à fait inattendue, en milieu acide, la seule exception étant l'obtention d'un mélange des deux hydroxy- flavanones (I et II), par traitement bromhydrique de la méthoxy-5 hydroxy-6 flavanone (VII).

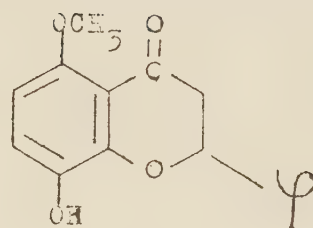
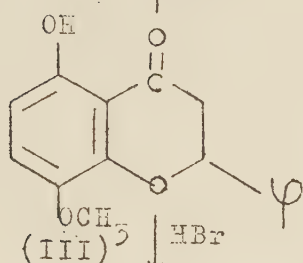
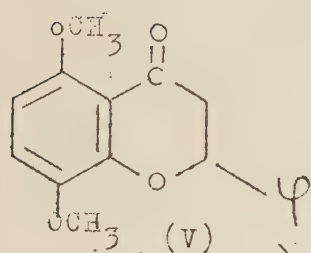
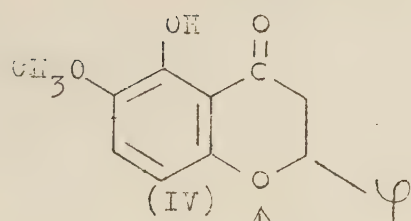
Ces résultats sont tout à fait en contradiction avec les conclusions tirées d'une étude similaire, en série flavonique ; en effet, par déméthylation bromhydrique de la diméthoxy-5,8 flavone (VIII), on obtient non pas la primétine (dihydroxy-5,8 flavone), mais son isomère 5,6 (IX).

Cette différence de comportement entre les deux séries paraît d'autant plus étonnante qu'habituellement l'ouverture de l'hétérocycle est plus facile chez les flavanones que chez les flavones.

Le traitement alcalin à chaud des dihydroxy-5,8 et 5,6 flavanones ne donne lieu à aucune transposition ; il faut donc reconnaître, à ces flavanones, une résistance particulière à l'ouverture en chalcone, condition essentielle de toute isomérisation.

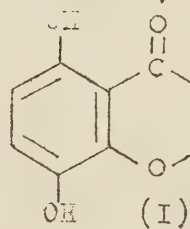
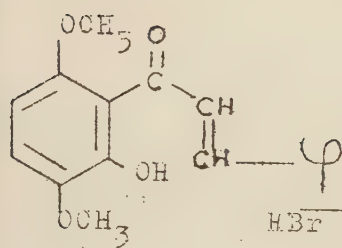
Les résultats contradictoires obtenus au cours de nombreuses expériences sur ce sujet n'ont pas permis d'établir, de façon sûre, quel était l'isomère le plus stable et aucune explication satisfaisante du comportement singulier de ces flavanones n'a pu être donnée.

Les anomalies, mises en évidence dans cette série, nous ont fait découvrir un autre aspect du mécanisme de la transposition ; en effet, jusqu'alors, l'ouverture totale en chalcone, en milieu acide ou alcalin, ne semblait faire aucun doute, car elle avait été générale dans toutes les séries étudiées.



HBr

HBr



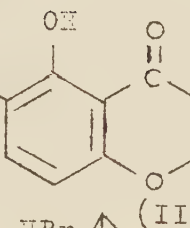
HBr

HBr

(VII)

HBr

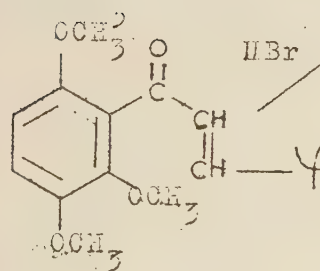
HBr



HBr

HBr

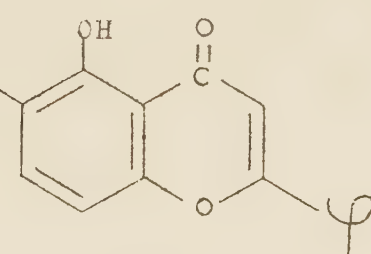
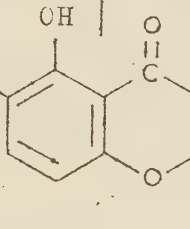
(VI)



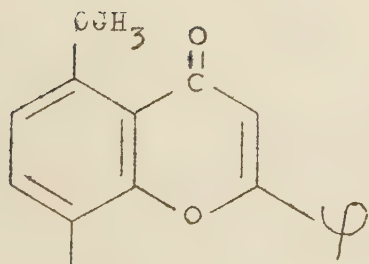
HBr

HBr

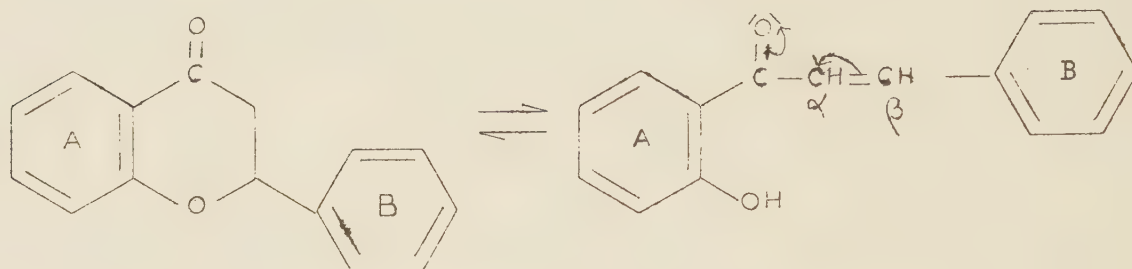
HBr



HBr



Il fallait dès lors admettre que cette ouverture pouvait être soit partielle, soit inexistante, et trouver le moyen d'obtenir la scission de l'hétérocycle, en diminuant la stabilité de la flavanone par rapport à la chalcone. Or, l'ouverture de la flavanone et la cyclisation de la chalcone dépendent directement du caractère électrophile du carbone β (carbone 2 de la flavanone),

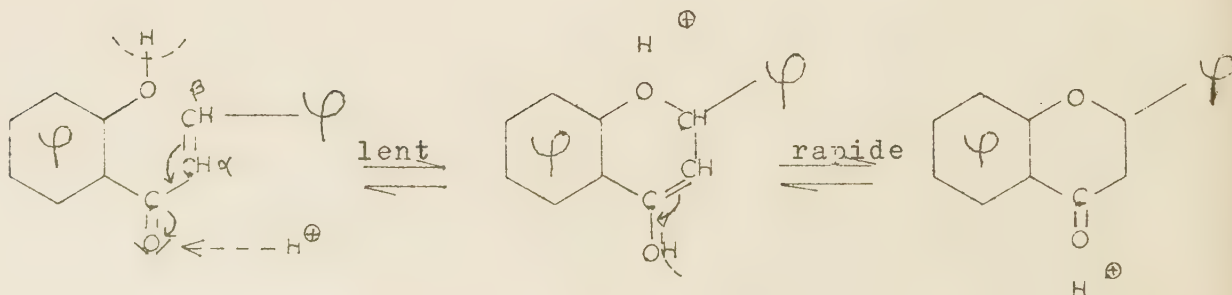


ce dernier présentant, dans la structure chalcone, un net déficit électronique, du fait de sa conjugaison avec la fonction cétone.

La cyclisation étant catalysée aussi bien par les bases que par les acides, deux mécanismes ont été proposés par CHOPIN et repris par TIROUFLET et CORVAISIER (47), à la suite d'une étude polarographique de la cinétique de cette réaction.

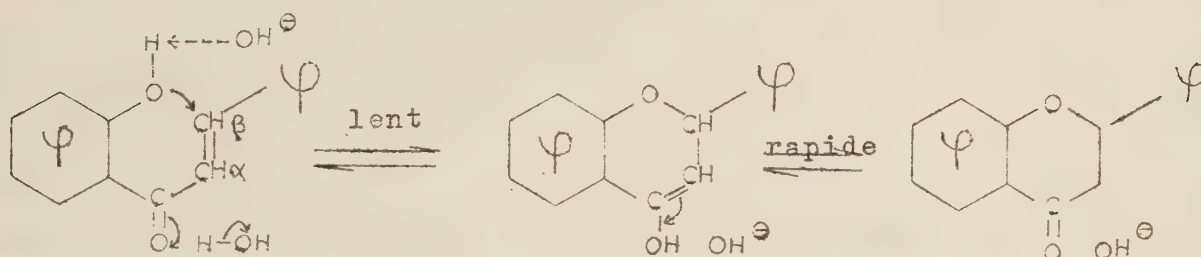
- Catalyse acide.

Il y a attaque par un ion $H^{(+)}$ de la fonction cétone et formation lente d'un énoïl cyclique, rapidement transformé en flavanone.



- Catalyse basique.

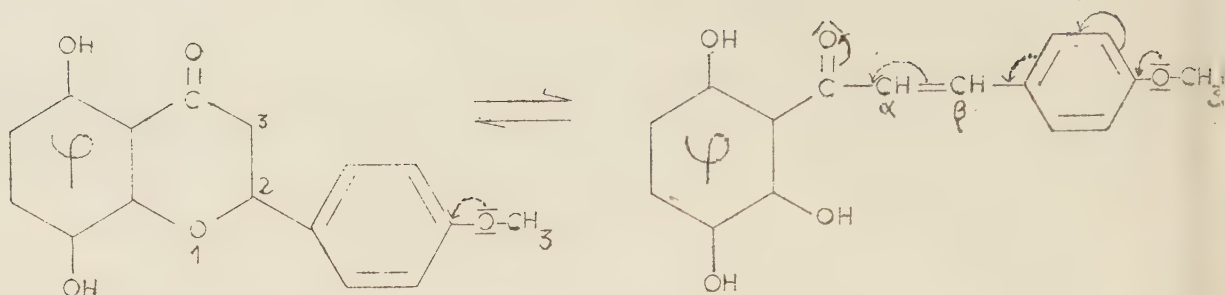
Ce mécanisme met en jeu l'attaque, par la base phénate déplacée par $\text{OH}^{(-)}$, de la chaîne α - β insaturée.



En catalyse acide, comme en catalyse basique, l'électrophilie du carbone β a donc une importance capitale sur l'aptitude de la chalcone à la cyclisation ; à l'inverse, on pouvait supposer qu'un renforcement de la densité électronique de ce carbone, en augmentant la stabilité de la chalcone, diminuerait celle de la flavanone et rendrait possible l'ouverture de l'hétérocycle.

C'est pourquoi nous avons étudié l'influence de méthoxyles en 4' et 3',4' sur l'aptitude à la transposition alcaline des dihydroxy-5,6 et 5,8 flavanones correspondantes.

En effet, les groupements méthoxyles donneurs d'électrons devaient normalement, en renforçant la densité électronique du carbone 2 par l'intermédiaire du phényle conjugué, rendre plus labile la liaison entre le carbone de la position 2 et l'oxygène en 1, permettant dès lors l'ouverture de l'hétérocycle.



Pour vérifier cette hypothèse, nous avons dû effectuer la synthèse totale :

- 1) des hydroxy-5 méthoxy-8 flavanones, en séries anisique et vératrique,
- 2) des dihydroxy-5,6 et 5,8 flavanones de ces deux séries.

2. ETUDE DES FLAVANONES DISUBSTITUEES EN 5,6 ET 5,8, EN SERIES ANISIQUE ET VERATRIQUE. (*)

2.1. Hydroxy-5 méthoxy-8 et hydroxy-5 méthoxy-6 flavanones de ces deux séries.

2.1.1. Préparation des diméthoxy-5,8 flavanones anisique et vératrique. (XVI_a et b)

Seule la tétraméthoxy-3',4',5,8 flavanone avait été préparée antérieurement par AHLUWALIA et SESHADRI (48) qui l'ont décrite avec un point de fusion égal à 141-2°.

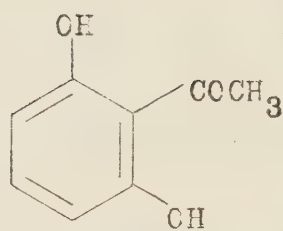
Nous avons obtenu les dites flavanones par cyclisation acide de l'hydroxy-2' trinéthoxy-3',4,6' chalcone (XV_a), F. 152-3°, en accord avec la littérature (49) et de l'hydroxy-2' tétraméthoxy-3,3',4,6' chalcone (XV_b), F. 126-7° (BALLIO et POCCHIARI (49) indiquent 117-8°.

(*) Ici également, les composés de la série anisique (R = OCH₃, R' = H) sont désignés par la lettre a, ceux de la série vératrique (R = R' = OCH₃) par la lettre b.

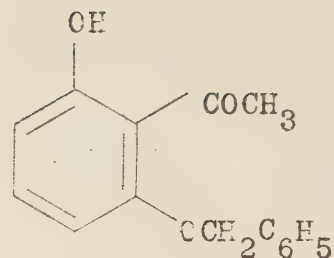
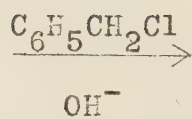
Ces chalcones proviennent, après débenzylation acide de l'hydroxyle en 2', de la condensation, avec les aldéhydes anisique et vératrique, de la benzyloxy-2 diméthoxy-3,6 acétophénone (XIII), obtenue comme suit :

La matière première de base est la dihydroxy-2,6 acétophénone (X) (50) dont la monobenzylation fournit l'acétophénone (XI), laquelle, parahydroxylée par le persulfate en milieu alcalin, permet d'isoler la benzyloxy-2 dihydroxy-3,6 acétophénone (XII). Sa méthylation, par le sulfate de méthyle en excès, conduit à l'acétophénone cherchée (XIII).

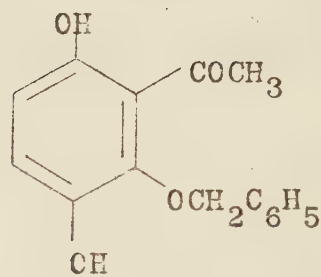
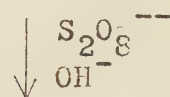
Il est à noter que la cyclisation des chalcones (XV_a et b), toujours incomplète, nous a fourni un mélange de flavanone et de chalcone, difficilement séparables par cristallisation fractionnée ; nous avons dû faire appel au triage manuel des différents cristaux et, finalement, obtenu la triméthoxy-4',5,8 flavanone (XVI_a), F. 176-7°, et la tétraméthoxy-3',4',5,8 flavanone (XVI_b), fondant à 144-6°.



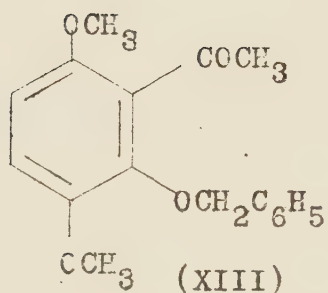
(X)



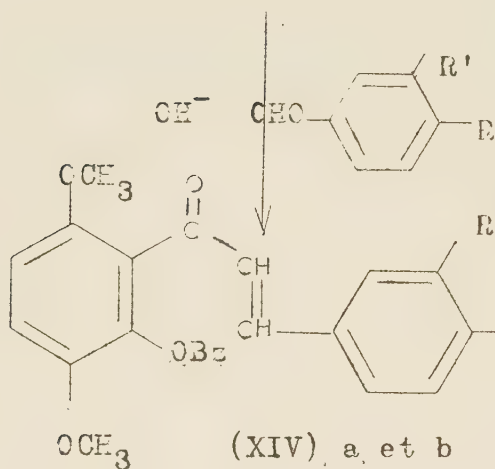
(XI)



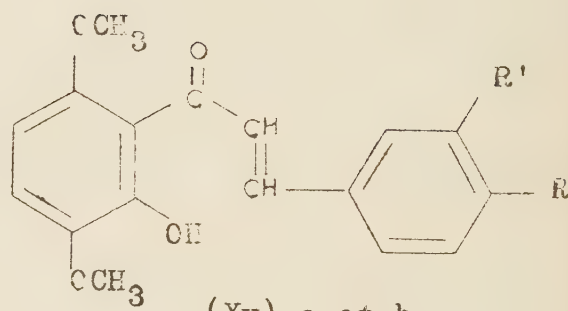
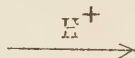
(XII)



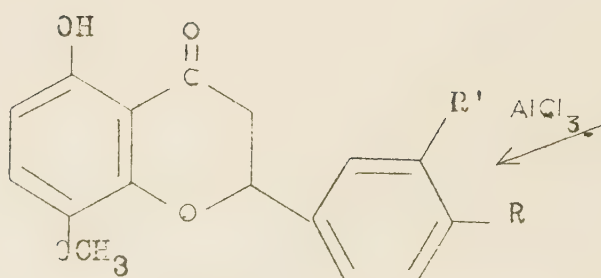
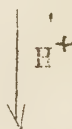
(XIII)



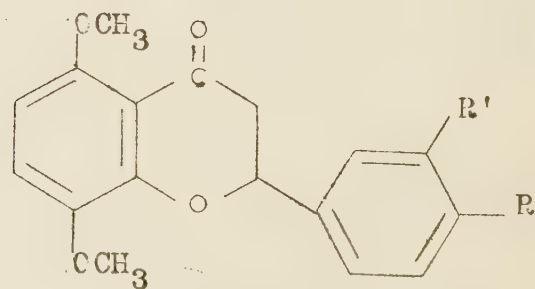
(XIV) a et b



(XV) a et b



(XVII) a et b



(XVI) a et b

2.1.2. Préparation des diméthoxy-5,6 flavanones anisique et vératrique. (XXII_a et _b)

Ces flavanones avaient été synthétisées par BALAJAN, ROW et SESHADRI (51), par cyclisation des hydroxy-2' triméthoxy-4',5',6' chalcones correspondantes, et décrites comme suit :

- triméthoxy-4',5,6 flavanone (XXII_a), F. 154-5°
- tétraméthoxy-3',4',5,6 flavanone (XXII_b) F. 137-8°.

Nous les avons préparées différemment, par cyclisation directe, avec de bons rendements, de la dihydroxy-2',5' diméthoxy-4,6' chalcone (XX_a), F. 144-6°, et de la dihydroxy-2',5' triméthoxy-3,4,6' chalcone (XX_b), F. 135-7°.

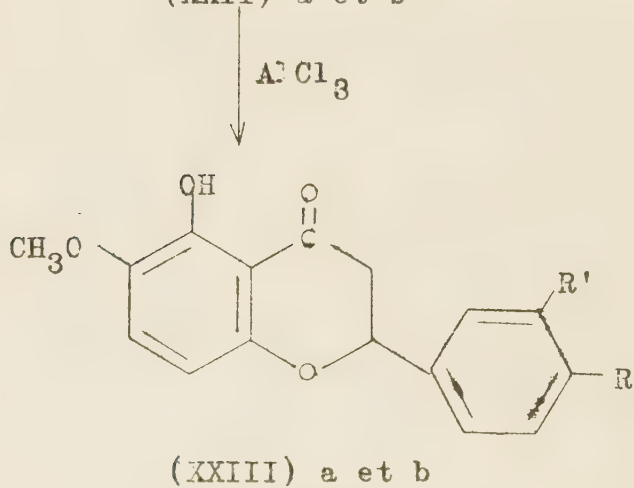
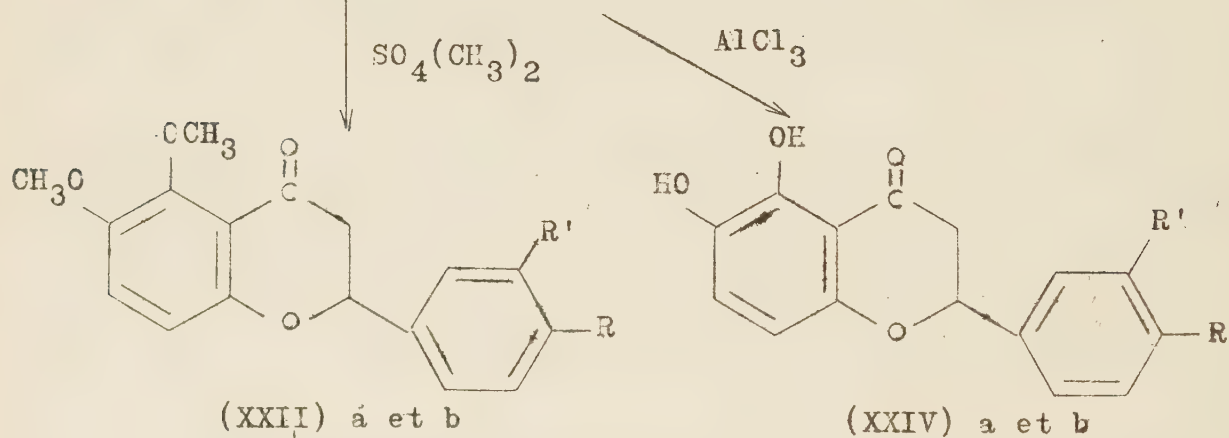
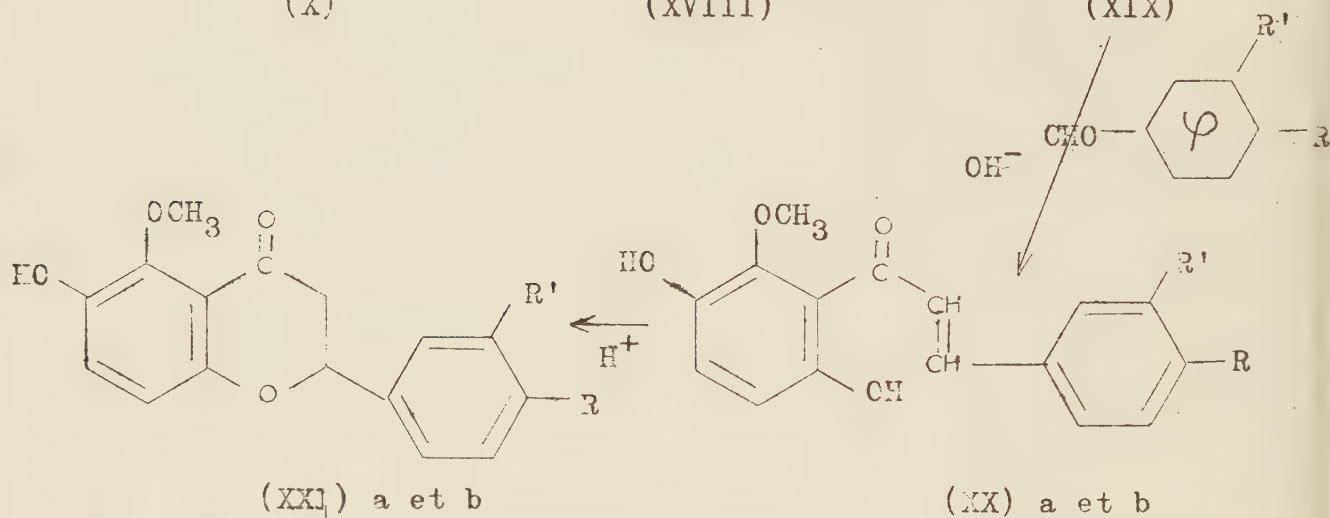
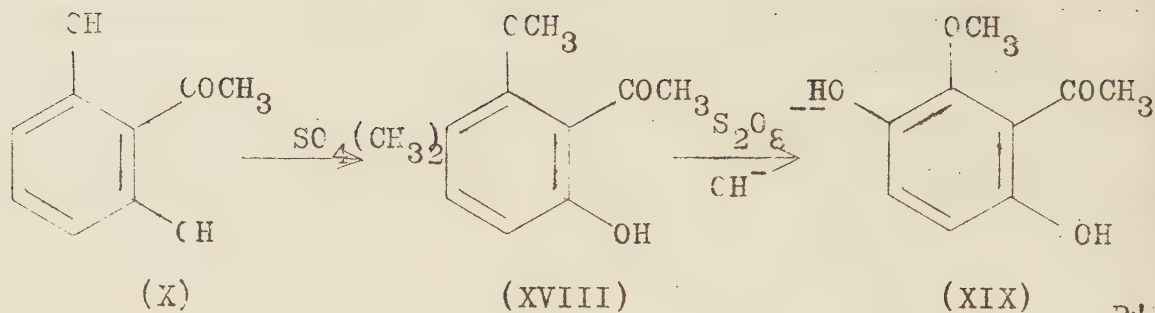
La cyclisation de ces chalcones, non encore décrites, nous a fourni la diméthoxy-4',5 hydroxy-6 flavanone (XXI_a), F. 168-9°, et la triméthoxy-3',4',5 hydroxy-6 flavanone (XXI_b), fondant à 148-50°.

La méthylation ultérieure de ces flavanones donne les diméthoxy-5,6 flavanones attendues (XXII_a), F. 151-2°, (XXII_b), F. 137-8°.

Les chalcones (XX_a) et (XX_b) provenaient de la condensation, avec les aldéhydes anisique et vératrique, de la dihydroxy-2,5 méthoxy-6 acétophénone (XIX), elle-même obtenue à partir de la dihydroxy-2,6 acétophénone (X), méthylée en hydroxy-2 méthoxy-6 acétophénone (XVIII) et parahydroxylée par le persulfate alcalin.

2.1.3. Hydroxy-5 méthoxy-8 et hydroxy-5 méthoxy-6 flavanones, en séries anisique et vératrique. (XVII_a et _b) (XXIII_a et _b)

Nous avons préparé ces substances par traitement des diméthoxy-flavanones correspondantes par le chlorure d'aluminium. Cette méthode de déméthylation, spécifique de la position 5 dans la série des flavones (52), a été, nous le rappelons, utilisée, pour la première fois dans la série des flavanones, par



CHOPIN et CHADENSON (23_f) et, par la suite, de nombreux travaux ont confirmé sa sélectivité.

Nous avons ainsi obtenu :

- 1'hydroxy-5 diméthoxy-4',8 flavanone F. 134-6° (XVII_a)
- 1'hydroxy-5 triméthoxy-3',4',8 flavanone F. 157-60° (XVII_b)
- 1'hydroxy-5 diméthoxy-4',6 flavanone F. 157-60° (XXIII_a)
- 1'hydroxy-5 triméthoxy-3',4',6 flavanone, F. 193-5° (XXIII_b)

Les hydroxy-5 méthoxy-8 flavanones (XVII_a et _b) se transposent totalement, par chauffage dans la soude alcoolique, en hydroxy-5 méthoxy-6 flavanones (XXIII_a et _b), résultat tout à fait comparable à celui obtenu en série simple.

2.2. Etude des dihydroxy-5,6 et 5,8 flavanones, en séries anisique et vératrique.

2.2.1. Préparation des dihydroxy-5,6 flavanones.

Nous avons repris la méthode précédemment utilisée par nous-même, pour la synthèse de la dihydroxy-5,6 flavanone (53) : les méthoxy-5 hydroxy-6 flavanones (XXI_a et _b), déjà obtenues au cours de la préparation des diméthoxy-5,6 flavanones, sont déméthylées sélectivement, par le chlorure d'aluminium dans l'éther, fournissant directement les flavanones cherchées, non encore décrites, à notre connaissance :

- dihydroxy-5,6 méthoxy-4' flavanone, 175-6° (XXIV_a)
- dihydroxy-5,6 diméthoxy-3',4' flavanone, F. 165° (XXIV_b).

2.2.2. Préparation des dihydroxy-5,8 flavanones.

Du fait de leur substitution sur le phényle latéral, le mode opératoire utilisé en série simple n'a pu être employé ici ; en effet, la déméthylation bromhydrique de la diméthoxy-5,8 flavanone qui avait fourni la dihydroxy-5,8 flavanone simple, risquait de rompre les liaisons étheroxydes en 4' et 3',4'. Deux voies différentes, particulières à chaque série, nous ont conduit aux composés cherchés.

2.2.2.1. Préparation de la dihydroxy-5,8 méthoxy-4' flavanone.
(XXVII_a)

La formation de ce composé, non encore décrit, résulte de la parahydroxylation, par le persulfate alcalin, de l'hydroxy-5 méthoxy-4' flavanone (XXVI), substance fondant à 86-7° et obtenue au cours d'une débenzylation acide cyclisante de la benzyloxy-2' hydroxy-6' méthoxy-4 chalcone (XXV).

La dihydroxy-5,8 méthoxy-4' flavanone, séparée après une difficile purification, cristallise dans le benzène et fond à 164-5°.

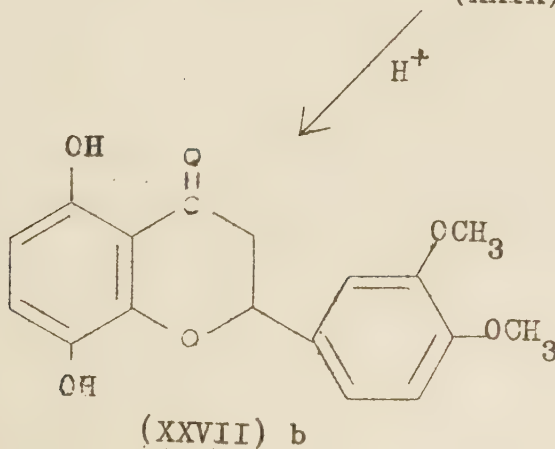
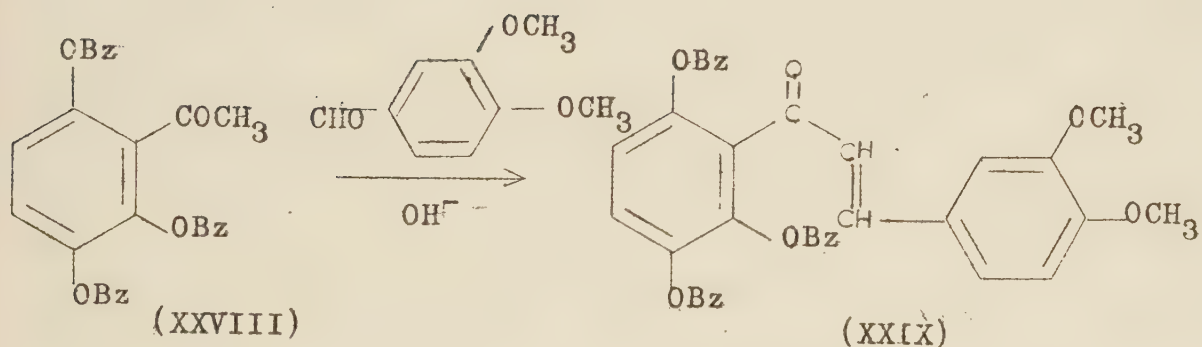
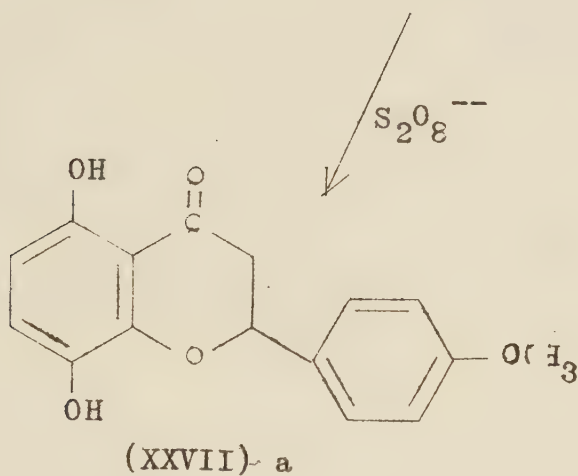
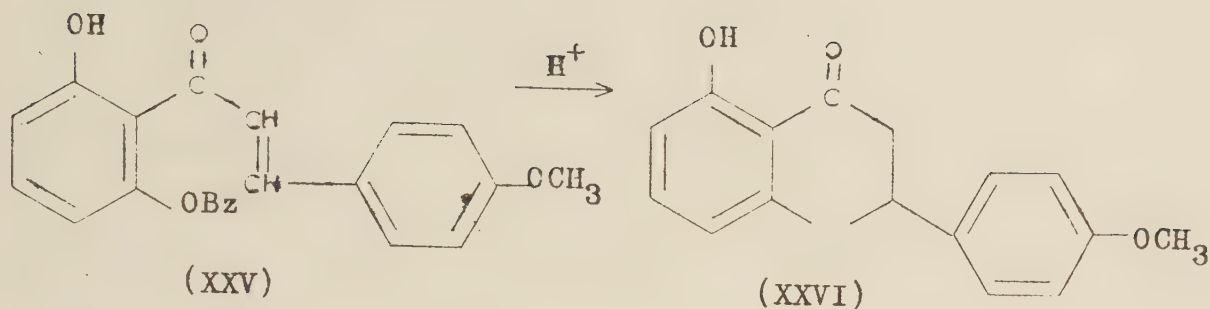
2.2.2.2. Préparation de la dihydroxy-5,8 diméthoxy-3',4' flavanone. (XXVII_b)

La méthode utilisée précédemment ne nous ayant donné aucun résultat, en série vératrique, nous avons préparé la flavanone cherchée (XXVII_b) par débenzylation totale de la tribenzyloxy-2',3',6' diméthoxy-3,4 chalcone (XXIX); ce composé, non isolé à l'état cristallisé, est obtenu par condensation, avec l'aldéhyde vératrique, de la tribenzyloxy-2,3,6 acétophénone (XXVIII) (46).

La synthèse de cette dernière fut conduite de la façon suivante :

La dihydroxy-2,6 acétophénone (X) est monobenzylée et parahydroxylée en benzyloxy-2 dihydroxy-3,5 acétophénone (XII). La benzylation totale de cette dernière fournit l'acétophénone (XXVIII), F. 109° (Litt. 108°) (46).

La débenzylation de la chalcone (XXIX) fut suivie d'une longue et difficile purification ; ce n'est finalement qu'après plusieurs chromatographies préparatives sur gel de silice que nous avons pu isoler une petite quantité de dihydroxy-5,8 diméthoxy-3',4' flavanone (XXVII_b), F. 166-8°.



2.2.3. Transpositions alcalines.

Conformément à l'hypothèse émise, le traitement des dihydroxy-5,8 flavanones, en série anisique et vératrique, par la soude alcoolique à chaud, sous atmosphère d'azote, fournit intégralement les dihydroxy-5,6 flavanones correspondantes. Ce résultat fut vérifié chromatographiquement, les trop faibles quantités de produits obtenues ne nous ayant pas permis, en effet, d'utiliser d'autres critères.

3. CONCLUSION.

Alors que les dihydroxy-5,8 et 5,6 flavanones ne subissaient aucune transposition, en milieu alcalin, l'introduction de méthoxyles en 4' et 3',4' permet au contraire l'isonérisation de ces composés.

Cette différence est attribuée à l'effet mésomère des méthoxyles du phényle latéral qui, en augmentant la densité électronique du carbone en position 2, favorise le passage à la forme chalcone, intermédiaire nécessaire à toute transposition en série flavanone.

Les résultats obtenus en série 5,6,7 et 5,7,8, ainsi que chez les hydroxy-5 méthoxy-8 flavanones, ayant montré préalablement que la substitution du phényle latéral n'apportait aucune modification au sens de la transposition alcaline, nous pouvons donc logiquement penser que la trihydroxy-2',3',6' chalcone, en série simple, se cycliserait également dans le sens favorisant la formation de la dihydroxy-5,6 flavanone.

Donc, dans cette série, la comparaison peut encore être soutenue, avec la série flavone, où, nous l'avons déjà mentionné, la primétine (dihydroxy-5,8 flavone) donnait, par traitement bromhydrique, la dihydroxy-5,6 flavone correspondante.

TABLEAU COMPARATIF DES DONNEES SPECTRALES U.V. ET I.R.
DES FLAVANONES DISUBSTITUEES EN 5,6 ET 5,8.

FLAVANONES	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}/\text{AlCl}_3}$ m μ	ν_{CO} cm $^{-1}$	F. °C.
dihydroxy-5,6 flavanone	277, 385	307	1645	163-4
dihydroxy-5,6 méthoxy-4'	276, 385	305	1650	175-6
dihydroxy-5,6 diméthoxy-3',4'	279, 385	305	1631	165
dihydroxy-5,8	277, 385	283	1645	193-4
dihydroxy-5,8 méthoxy-4'	275, 385	279	1660	164-5
dihydroxy-5,8 diméthoxy-3',4'	278, 385	281	1639	166-8
hydroxy-5 méthoxy-4'	272, 350		1645	86-7
hydroxy-5 diméthoxy-3',4'	274, 350		1639	144-5
hydroxy-5 méthoxy-8	275, 375		1645	125-6
hydroxy-5 diméthoxy-4',8	275, 378		1645	134-6
hydroxy-5 triméthoxy-3',4',8	276, 377		1645	163-4
hydroxy-5 méthoxy-6	275, 375			138-9
hydroxy-5 diméthoxy-4',6	275, 380		1639	157-60
hydroxy-5 triméthoxy-3',4',6	275, 379		1639	193-5
diméthoxy-5,6	262, 355		1684	134
triméthoxy-4',5,6	261, 355			151-2
tétraméthoxy-3',4',5,6	262, 356			137-8
diméthoxy-5,8	270, 355		1684	158-9
triméthoxy-4',5,8	272, 356		1686	176-7
tétraméthoxy-3',4',5,8	274, 348		1684	144-6
hydroxy-6 méthoxy-5	263, 360		1695	152-4
hydroxy-6 diméthoxy-4',5	265, 363		1695	168-70
hydroxy-6 triméthoxy-3',4',5	266, 365		1667	148-50
hydroxy-8 méthoxy-5	272, 365		1669	184-6
flavanone			1686	

- Spectrophotométrie U.V.

Contrairement au cas des flavones où la substitution du phényle latéral a une nette action sur les propriétés spectrales U.V. (54), cette méthode est d'un intérêt assez réduit pour la différenciation des flavanones ici examinées : le pic principal se situe en effet autour de 275 mμ, pour la plupart de nos composés.

On notera toutefois l'effet hypsochrome plus net de la méthylation de l'hydroxyle en 5, chez les flavanones de la série 5,6 (- 13 mμ) par rapport à celles de la série 5,8 (- 3 mμ).

Par contre, une meilleure distinction des deux séries 5,6 et 5,8 dihydroxylées peut être obtenue du fait du très net effet bathochrome (+ 30 mμ) du chlorure d'aluminium en milieu neutre, pour la seule série 5,6 dihydroxylée.

- Spectrophotométrie I.R.

Les résultats obtenus permettent quelques remarques relatives essentiellement à l'influence du groupement carbonyle dont la discussion a été récemment faite dans le cas des flavones par LEBRETON et CHOPIN (55).

On sait que la fréquence CO de la flavanone non substituée se situe à 1685 cm^{-1} , l'abaissement de 30 cm^{-1} ainsi manifesté par rapport à la fréquence CO libre étant dû à la conjugaison du carbonyle avec le noyau.

L'introduction d'un hydroxyle en 5 du noyau flavanone se traduit par un nouvel abaissement de fréquence de 40 cm^{-1} environ par liaison hydrogène entre les deux groupements.

Il est donc normal que la plupart de nos hydroxy-5 flavanones absorbent autour de 1645 cm^{-1} et que la méthylation de cet hydroxyle fasse remonter la fréquence vers 1685 cm^{-1} .

On notera cependant quelques anomalies qui traduisent, pour la plupart, une certaine influence du phényle latéral.

La paraméthoxylation a ainsi parfois pour effet de remonter la fréquence ; par exemple, la dihydroxy-5,8 méthoxy-4' flavanone a une bande CO à 1660 cm^{-1} , alors que le composé correspondant, non substitué sur le phényle latéral, a $\nu_{\text{CO}} = 1645\text{ cm}^{-1}$. Par contre, l'effet inverse est obtenu du fait de la dinéthoxylation du noyau B (dihydroxy-5,8 diméthoxy-3',4' flavanone, $\nu_{\text{CO}} = 1631\text{ cm}^{-1}$).

La même observation peut être faite également en série 5,6-dihydroxylée et en série hydroxy-6 méthoxy-5 flavanone. On a, dans tous ces cas :

$$\nu_{\text{CO}} \text{ vératryle} < \nu_{\text{CO}} \text{ phényle} < \nu_{\text{CO}} \text{ anisyle}$$

Il est curieux de constater que, dans la série des dihydroxy-5,7 flavanones, la substitution du phényle latéral a des effets différents :

$$\nu_{\text{CO}} \text{ phényle} < \nu_{\text{CO}} \text{ anisyle} < \nu_{\text{CO}} \text{ vératryle,}$$

alors qu'elle n'en a aucun chez les dihydroxy-5,7 flavones (83).

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E.

1. PREPARATION DES DINETHOXY-5,8 FLAVANONES.

- Benzyloxy-2 diméthoxy-3,6 acétophénone. (XIII)

Par benzylation de 25 g de dihydroxy-2,6 acétophénone (X) par 30 g de chlorure de benzyle dans 125 cm³ d'acétone anhydre, en présence de 50 g de carbonate de potassium (56), on obtient 21 g (53 %) d'hydroxy-2 benzyloxy-6 acétophénone (XI), F. 109-10°.

15 g de cette acétophénone, en solution dans 125 cm³ de soude à 10 % sont additionnés goutte à goutte, pendant 4 heures, d'une solution de persulfate de potassium (19 g dans 375 cm³ d'eau); après acidification à pH 6 et élimination du produit initial non transformé, le filtrat aqueux, additionné de 500 mg de sulfite de sodium et de 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, est extrait deux fois, à chaud, par 100 cm³ d'éther. La solution étherée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium, est alors chromatographiée directement sur une colonne d'alumine neutre. L'éluat étheré, évaporé, fournit 7 g (44 %) de benzyloxy-2 dihydroxy-3,6 acétophénone (XII), F. 94°.

6 g de ce dernier composé, méthylés au reflux dans l'acétone anhydre, en présence de 6,6 g de carbonate de potassium,

par un excès de sulfate de méthyle (6 g), pendant 15 heures, donnent, après filtration, évaporation de l'acétone et recristallisation dans le méthanol, 2,9 g (41 %) de benzyloxy-2 diméthoxy-3,6 acétophénone (XIII), F. 74° (56).

- Benzyloxy-2' triméthoxy-3',4,6' chalcone (XIV_a).

1 g d'aldéhyde anisique, dissous dans 10 cm³ d'éthanol, est ajouté, à température ambiante, à une solution de 1,5 g d'acétophénone (XIII) dans 20 cm³ d'éthanol.

Le mélange est alors additionné de 2 cm³ de soude à 30 % et laissé au repos, pendant 15 heures.

La solution orangé clair est ensuite acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué. Par filtration et recristallisation dans le méthanol du précipité blanc formé, on obtient 1,7 g de fines paillettes blanches, F. 82-5°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 327 mμ

Analyse, C₂₅H₂₄O₅ : Calc. % : C 74,24 - H 5,98
Tr. 73,71 5,68.

- Benzyloxy-2' tétraméthoxy-3,3',4,6' chalcone (XIV_b).

Par la technique précédente, la condensation de l'acétophénone (XIII) avec le vératraldéhyde fournit la benzyloxy-2' tétraméthoxy-3,3',4,6' chalcone (XIV_b), cristallisant dans le méthanol, en paillettes jaune pâle, F. 95°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 344 mμ min 272 mμ

Analyse : C₂₆H₂₆O₆, Calc. % : C 71,87 - H 6,03
Tr. 71,77 6,00.

- Hydroxy-2' triméthoxy-3',4,6' chalcone (XV_a).

1 g de benzyloxy-2' triméthoxy-3',4,6' chalcone (XIV_a) est chauffé pendant trois minutes à 100°, dans 8 cm³ d'acide acétique et 4 cm³ d'acide chlorhydrique concentré.

La solution rouge foncé est alors versée sur glace ; le précipité formé après repos cristallise dans le méthanol en cristaux orangés, F. 152-3° (Litt. 152-3°) (49).

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 355 m μ min 265 m μ

- Hydroxy-2' tétraméthoxy-3,3',4,6' chalcone (XV_b).

Le même traitement, appliqué à la chalcone (XIV_b), fournit, après deux recristallisations dans l'éthanol et une dernière dans le méthanol, des aiguilles rouge orangé, fondant à 126-7°, (Litt. 117-8°) (49).

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 367 m μ min 278 m μ .

- Triméthoxy-4',5,8 flavanone (XVI_a).

250 mg de chalcone (XV_a), dans 30 cm³ d'alcool, additionnés de 15 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N, sont portés à reflux, pendant 30 heures.

L'évaporation partielle de l'alcool permet de séparer une partie de la chalcone non cyclisée ; la solution est alors diluée. Un mélange de chalcone et de flavanone précipite.

Cette dernière, sous forme de cristaux cubiques, jaune pâle, fut séparée de la chalcone, en aiguilles orangées, par recristallisations successives dans l'éthanol et le benzène, et triage manuel des cristaux obtenus.

A l'état pur, la flavanone (XVI_a) fond à 176-7°, ne réagit pas avec une solution alcoolique de perchlorure de fer et présente, en lumière U.V., une vive fluorescence verte.

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 272 et 356 m μ
min 252 et 304 m μ

Spectre I.R. ν CO 1686 cm⁻¹

Analyse : C₁₈H₁₈O₅, Calc. % : C 68,78 - H 5,77

Tr. 68,80 5,78.

- Tétraméthoxy-3',4',5,8 flavanone (XVI_b).

Ce composé a pu être obtenu comme précédemment, à partir de la chalcone (XV_b), sous forme d'aiguilles blanches, F. 144-6° (Litt. 141-2°) (48).

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 274 et 348 m μ
 λ min 253 et 307 m μ

Spectre I.R. ν CO 1684 cm⁻¹

Analyse : C₁₉H₂₀O₆, H₂O, Calc. % : C 62,97 - H 6,12
Tr. 63,11 6,05.

2. PREPARATION DES DIMETHOXY-5,6 FLAVANONES.

- Dihydroxy-2,5 méthoxy-6 acétophénone (XIX).

14 g de dihydroxy-2,6 acétophénone (X), méthylés par 12 g de sulfate de méthyle dans l'acétone anhydre, en présence de 13 g de carbonate de potassium anhydre, donnent 13 g d'hydroxy-2 méthoxy-6 acétophénone (XVIII), F. 53°, (52) qui, soumis à un traitement par le persulfate de potassium en milieu alcalin, comme pour l'acétophénone (XII), fournissent 7,2 g d'acétophénone (XIX), F. 88°.

Ici encore, nous avons modifié la technique de BAKER, en purifiant le produit par un passage dans l'acétate d'éthyle, sur une colonne d'alumine neutralisée.

On obtient, avec ce mode opératoire, un composé plus pur et un meilleur rendement que par la recristallisation dans l'éther de pétrole, préconisée par BAKER (52).

- Dihydroxy-2',5' diméthoxy-4,6' chalcone (XX_a).

3 g d'acétophénone (XIX) et 2,4 g d'anisaldéhyde, dans 20 cm³ d'éthanol préalablement dégazé par ébullition et refroidi sous courant d'azote, sont additionnés, toujours en atmosphère d'azote, de 10 cm³ de potasse à 50 %.

La solution rouge brun obtenue est laissée au repos pendant 15 heures, en atmosphère inerte, puis acidifiée et diluée. Le précipité brun rouge filtré, séché et recristallisé dans le méthanol et le benzène donne 2,4 g d'aiguilles rouge orangé, F. 144-6°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 338 m μ λ_{min} 278 m μ

Analyse : C₁₇H₁₆O₅, Calc. % : C 67,99 - H 5,37
Tr. 68,32 5,43.

- Dihydroxy-2',5' triméthoxy-3,4,6' chalcone (XX_b).

Comme précédemment, 1,5 g de l'acétophénone (XIX) sont condensés avec 1,5 g d'aldéhyde vératrique.

Le produit brun, obtenu après acidification et dilution, est purifié par passage sur une colonne d'alumine neutre et élution par le benzène.

Deux recristallisations dans ce même solvant donnent des cristaux en oursins rouge orangé, F. 135-7°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 358 m μ λ_{min} 282 m μ

Analyse : C₁₈H₁₈O₆, Calc. % : C 65,44 - H 5,49
Tr. 65,43 5,41.

- Hydroxy-6 diméthoxy-4',5 flavanone (XXI_a).

1 g de la chalcone (XX_a), cyclisée suivant la méthode habituelle, par chauffage en milieu alcoolique acide, fournit, après deux recristallisations dans le benzène, 360 mg de tablettes jaune crème, F. 168-70°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 265 et 363 m μ
 λ_{min} 251 et 310 m μ

Spectre I.R. ν_{CO} 1695 cm⁻¹

Analyse : C₁₇H₁₆O₅, Calc. % : C 67,99 - H 5,37
Tr. 68,06 5,41.

- Hydroxy-6 triméthoxy-3',4',5 flavanone (XXI_b).

Par reflux en milieu alcoolique acide de 400 mg de chalcone (XX_b), on obtient 200 mg de tablettes jaune pâle qui cristallisent dans le méthanol et le benzène, F. 148-50°.

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 266 et 365 m μ
 λ min 251 et 310 m μ

Spectre I.R. ν CO 1667 cm⁻¹

Analyse : C₁₈H₁₈O₆, Calc. % : C 65,44 - H 5,49
Tr. 65,50 5,41

- Triméthoxy-4',5,6 flavanone (XXII_a).

200 mg d'hydroxy-6 diméthoxy-4',5 flavanone (XXI_a) sont méthylés par la quantité théorique de sulfate de méthyle, dans l'acétone anhydre, en présence de carbonate de potassium.

On obtient un composé blanc qui, recristallisé dans le méthanol et le benzène, donne des aiguilles blanches, F. 151-2°. (BALAJAH, RAMACHANDRA ROW et SESHADRI ont synthétisé cette flavanone en cyclisant l'hydroxy-2' triméthoxy-4',5,6 chalcone et donnent F. 154-5°) (51).

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 261 et 355 m μ
 λ min 251 et 305 m μ

Analyse : C₁₈H₁₈O₅, Calc. % : C 68,78 - H 5,77
Tr. 69,09 5,80.

- Tétraméthoxy-3',4',5,6 flavanone (XXII_b).

Par méthylation de la flavanone (XXI_b), sont isolées de fines aiguilles blanches cristallisant dans le benzène et le méthanol, F. 137-8° (Litt. 137-8°) (51).

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 262 et 356 m μ
 λ min 252 et 305 m μ

Analyse : C₁₉H₂₀O₆, Calc. % : C 66,27 - H 5,85
Tr. 66,27 5,90.

3. PREPARATION DES HYDROXY-5 METHOXY-8 ET HYDROXY-5 METHOXY-6 FLAVANONES.

- Hydroxy-5 diméthoxy-4',8 flavanone (XVII_a).

Suivant la technique générale, utilisée dans la série des flavanones trisubstituées en 5,6,7 et 5,7,8, la déméthylation, par le chlorure d'aluminium dans l'éther anhydre, de 100 mg de flavanone (XVI_a) donne un mélange de plusieurs produits.

Par passage sur une colonne d'alumine, une zone jaune est éluée qui fournit, après recristallisation dans le benzène, 14 mg d'aiguilles jaunes, F. 134-6°.

Spectre U.V.	λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$	275 et 378 m μ
	λ min	255 et 310 m μ
Spectre I.R.	ν CO	1645 cm ⁻¹

Réaction colorée avec la benzidine bis diazotée : rouge violet
R_f dans Ether de pétrole:benzène:méthanol, 70:15:15 = 0,87.

- Hydroxy-5 triméthoxy-3',4',8 flavanone (XVII_b).

La déméthylation, par le chlorure d'aluminium, de 80 mg de flavanone (XVI_b) fournit, après recristallisation dans le méthanol, 7 mg de cristaux en oursins jaunes, F. 163-4°.

Spectre U.V.	λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$	276 et 377 m μ
Spectre I.R.	ν CO	1645 cm ⁻¹

Réaction avec la benzidine bis diazotée : rouge violet
R_f dans Ether de pétrole:benzène:méthanol, 70:15:15 = 0,74.

- Hydroxy-5 diméthoxy-4',6 flavanone (XXIII_a).

100 mg de flavanone (XXII_a) fournissent, par déméthylation et après recristallisation dans le méthanol et le benzène, des plaquettes jaunes, F. 157-60°.

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 275 et 380 m μ
 λ min 255 et 325 m μ
 Spectre I.R. ν CO 1639 cm $^{-1}$

Réaction avec la benzidine bis diazotée : rouge orangé

R_f dans Ether de pétrole:benzène:méthanol, 70:15:15 = 0,84

Analyse : C₁₇H₁₆O₅, Calc. % : C 67,99 - H 5,37

Tr. 68,56 5,49

- Hydroxy-5 triméthoxy-3',4',6 flavanone (XXIII_b).

Obtenue par déméthylation de 80 mg de flavanone (XXII_b), sous forme d'aiguilles jaunes, cristallisant dans le benzène et le méthanol, et fondant à 193-5°.

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 275 et 379 m μ
 λ min 254 et 315 m μ
 Spectre I.R. ν CO 1639 cm $^{-1}$

Réaction à la benzidine bis diazotée : rouge orangé

R_f dans Ether de pétrole:benzène:méthanol, 70:15:15 = 0,60

Analyse : C₁₈H₁₈O₆, Calc. % : C 65,44 - H 5,49

Tr. 65,37 5,33.

4. TRANSPOSITIONS ALCALINES.

- Isomérisation de l'hydroxy-5 diméthoxy-4',8 flavanone (XVII_a).

13 mg de cette flavanone en solution dans 2 cm³ d'éthanol sont additionnés de 0,2 cm³ de soude à 30 % et chauffés pendant cinq minutes au bain-marie bouillant, sous atmosphère d'azote.

La solution diluée et acidifiée est alors extraite par l'éther. Après lavage à l'eau et séchage, on évapore l'extrait éthéré et reprend le résidu par l'éthanol. On obtient des cristaux jaune foncé, F. 155-7°, ne donnant pas d'abaissement du point de fusion en mélange avec l'hydroxy-5 diméthoxy-4',6 flavanone (XXIII_a).

La chromatographie sur papier montre une seule tache, correspondant à cette même flavanone.

Solvant : benzène:méthanol:éther de pétrole, 70:15:15,
 $R_f = 0,84$.

Coloration rouge orangé avec la benzidine.

Le produit initial présente un R_f de 0,87 et une réaction rouge violet avec le même réactif.

- Isonérisation alcaline de l'hydroxy-5 triméthoxy-3',4',8 flavanone (XVII_b).

3 mg de flavanone sont traités, comme précédemment, par 0,1 cm³ de soude à 30 %.

La recristallisation dans l'éthanol fournit des cristaux jaunes, F. 193-5°, dont le point de fusion mélangé avec l'isomère hydroxy-5 méthoxy-6 correspondant (XXIII_b) n'est pas abaissé.

La chromatographie sur papier, dans le même solvant que précédemment, donne une seule tache, correspondant à l'isomère (XXIII_b), de $R_f = 0,60$, et réagissant en rouge orangé avec la benzidine.

La flavanone initiale réagit en rouge violet et présente un R_f de 0,74.

5. PREPARATION DES DIHYDROXY-5,6 FLAVANONES.

- Dihydroxy-5,6 méthoxy-4' flavanone (XXIV_a).

100 mg d'hydroxy-6 diméthoxy-4',5 flavanone (XXI_a) sont déméthylés par 1 g de chlorure d'aluminium fraîchement sublimé.

Après 17 heures de reflux dans l'éther anhydre (50 cm³), ce solvant est évaporé et le complexe chlorure d'aluminium-flavanone hydrolysé par un mélange glace/acide chlorhydrique.

Un précipité jaune se sépare que l'on reprend par l'alcool et purifie par ébullition avec du charbon animal.

Deux recristallisations dans le méthanol fournissent des aiguilles jaunes, fondant à 175-6°, réagissant intensément en vert avec le perchlorure de fer, en solution alcoolique, et donnant un précipité orangé par addition d'une solution d'acétate de plomb à 1 % dans l'éthanol.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 276 et 385 m μ

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH/AlCl}_3}$ 305 m μ

Spectre I.R. ν_{CO} 1650 cm $^{-1}$

Analyse : C₁₆H₁₄O₅, Calc. % : C 67,12 - H 4,93

Tr. 67,18 4,84.

Chromatographies.

1°/ Sur papier imprégné de borate de sodium à 1 %,

$R_f = 0,46$ (butanol saturé d'eau).

2°/ Sur papier imprégné d'acétate neutre de plomb à 1%

$R_f = 0$ (même solvant).

3°/ Sur plaque de gel de silice G

$R_f = 0,14$ (benzène:acétate d'éthyle, 80:20), trainée révélée en vert par le perchlorure de fer alcoolique.

$R_f = 0,68$ (toluène:formiate d'éthyle:acide formique, 5:4:1).

-Dihydroxy-5,6 diméthoxy-3',4' flavanone (XXIV_b).

260 mg de flavanone (XXI_b) sont déméthylés dans l'éther anhydre par 1,5 g de chlorure d'aluminium.

Par recristallisation dans le benzène et l'éthanol, on obtient des plaquettes jaune foncé, F. 165°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 279 et 385 m μ

λ_{min} 256 et 325 m μ

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH/AlCl}_3}$ 305 m μ

λ_{min} 267 m μ

Spectre I.R. ν CO 1631 cm^{-1}

Réaction au perchlorure de fer alcoolique : vert foncé

Précipitable par l'acétate de plomb en solution alcoolique

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$, Calc. % : C 64,55 - H 5,10

Tr. 64,28 5,13

Chromatographies sur plaques de gel de silice G

- $R_f = 0,10$ (benzène:acétate d'éthyle, 80:20)

$R_f = 0,57$ (toluène:formiate d'éthyle:acide formique, 5:4:1).

6. PREPARATION DES DIHYDROXY-5,8 FLAVANONES.

- Dihydroxy-5,8 méthoxy-4' flavanone (XXVII_a).

- Benzyloxy-2' méthoxy-4 hydroxy-6' chalcone (XXV).

6,4 g de benzyloxy-2 hydroxy-6 acétophénone (XI) et 6 g d'aldéhyde anisique, condensés en présence de soude à 30 % (24 cm^3) en solution alcoolique, fournissent, après 15 heures de repos, acidification et dilution, 5,8 g d'un composé orangé, cristallisant en aiguilles dans un mélange, à volumes égaux, de benzène et de méthanol, F. 139-40°.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 272 et 349 $\text{m}\mu$

- hydroxy-5 méthoxy-4' flavanone (XXVI).

Dans 36 cm^3 d'une solution acétique de 2 g de chalcone (XXV), sont ajoutés, goutte à goutte, 8 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. La solution rouge obtenue est chauffée pendant 2 heures à 60° et ensuite versée dans l'eau glacée. On observe, après repos, la formation de quelques aiguilles blanches et la séparation d'une huile rouge qui cristallise dans l'éther de pétrole, après élimination, par entraînement à la vapeur, du chlorure de benzyle formé au cours de la réaction.

On obtient 1 g d'aiguilles blanches, F. 86-7°, dont le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec la flavanone, obtenue par déméthylation, par le chlorure d'aluminium dans l'éther, de la diméthoxy-4',5 flavanone.

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 272 et 350 m μ

Spectre I.R. ν_{CO} 1645 cm⁻¹

L'acétylation de ce composé, dans l'anhydride acétique, en présence d'acétate de sodium, fournit des aiguilles blanches, fondant à 159-60°.

Analyse : C₁₈H₁₆O₅, Calc. % : C 69,22 - H 5,16
Tr. 69,42 5,17

- Dihydroxy-5,8 méthoxy-4' flavanone (XXVII_a).

1 g de la flavanone (XXVI) est parahydroxylé, suivant la technique de KRISHNAMURTY et SESHADRI (57).

La flavanone est dissoute dans 10 cm³ de pyridine et 12 cm³ de soude à 5 %. Le mélange, sous agitation magnétique, est additionné, goutte à goutte, d'une solution de 3 g de persulfate de potassium dans 100 cm³ d'eau. Après acidification à pH 5 et extraction par l'éther, la phase aqueuse est chauffée, pendant vingt minutes à 80°, en présence de 500 mg de sulfite de sodium et de 30 cm³ d'acide chlorhydrique concentré.

Après refroidissement, on extrait par l'acétate d'éthyle. Les résidus huileux, obtenus par évaporation de ce solvant, après séchage sous vide en dessiccateur, sont dissous dans une grande quantité de benzène anhydre. On procède alors à des précipitations successives par l'éther de pétrole. Les produits d'oxydation, très colorés, précipitent d'abord et, après évaporation, la solution finale est chromatographiée sur une colonne d'alumine, dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole.

L'éluat évaporé est recristallisé avec beaucoup de difficultés ; plusieurs essais, dans le benzène, le méthanol, l'eau bouillante, n'ayant pas donné de résultats, c'est finalement dans l'éther de pétrole où le produit est peu soluble qu'apparurent, après un long repos, des cristaux jaunes, F. 157-60°.

Une dernière cristallisation, dans le benzène anhydre, donne 11 mg de tablettes rectangulaires, F. 164-5°, dont le point de fusion mélangé avec l'isomère dihydroxy-5,6 correspondant est nettement abaissé, F. début : 146 $\longrightarrow$ 150°.

Réaction au perchlorure de fer alcoolique : brun

Spectre U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ 275 et 385 m μ

λ $\frac{\text{EtOH/AlCl}_3}{\text{max}}$ 279 m μ

Spectre I.R. ν CO 1660 cm $^{-1}$

Analyse : C₁₆H₁₄O₅, Calc. % : C 67,12 - H 4,93

Tr. 67,21 4,99

Chromatographies.

1°/ sur papier imprégné de borate de sodium à 1 %

R_f = 0,92 (bùtanol saturé d'eau), révélé en brun par le perchlorure de fer alcoolique.

2°/ sur papier imprégné d'acétate de plomb à 1 %

R_f = 0,90 (mêmes solvant et révélateur)

3°/ sur plaque de gel de silice G

R_f = 0,59 (benzène:acétate d'éthyle, 80:20)

R_f = 0,76 (toluène:formiate d'éthyle:acide formique, 5:4:1).

- Dihydroxy-5,8 diméthoxy-3',4' flavanone (XXVII_b).

- Tribenzyloxy-2,3,6 acétophénone (XXVIII).

2 g de benzyloxy-2 dihydroxy-3,6 acétophénone (XII), obtenue suivant BAKER (56), sont benzylés, dans l'acétone anhydre, par 4 g de chlorure de benzyle, en présence de 5 g de carbonate de potassium anhydre.

La recristallisation dans l'alcool fournit des cristaux blancs, F. 109° (Litt. 108°) (46).

- Tribenzyloxy-2',3',6' diméthoxy-3,4 chalcone (XXIX).

4 g de l'acétophénone précédente et 1,6 g d'aldéhyde vératrique, dissous dans 400 cm³ d'éthanol, sont additionnés de 10 cm³ de soude à 50 %.

Après 24 heures de repos, la solution est acidifiée et diluée. Il y a précipitation de cristaux blancs d'acétophénone non condensée et d'une huile jaune.

Après extraction par l'éther et malgré de nombreux essais, cette huile n'a pu être cristallisée et a été soumise directement à la débenzylation.

- Dihydroxy-5,8 diméthoxy-3',4' flavanone (XXVII_b).

Les produits gommeux résultant de l'opération précédente sont dissous dans 100 cm³ d'acide acétique et additionnés de 20 cm³ d'acide chlorhydrique concentré.

Après un chauffage de deux heures à 60-70°, la solution rouge obtenue est versée sur glace et le mélange laissé au repos pendant une journée.

On procède alors à une extraction par l'éther et la solution étherée, préalablement lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium, est évaporée.

Le résidu sec montre, chromatographiquement, la présence de plusieurs substances, dont de nombreux produits d'oxydation.

Une longue et difficile purification a dû être effectuée.

Pour nous guider dans le choix du produit intéressant, nous avons admis que la flavanone cherchée fournissait la même réaction colorée avec le perchlorure de fer que les dihydroxy-5,8 flavanones correspondantes des séries phényle et anisique, déjà préparées.

Nous avons donc tenté d'isoler les taches révélables en brun par le perchlorure de fer.

A - Séparation des produits d'oxydation.

Ces produits, très colorés, sont généralement fortement retenus soit sur l'alumine, soit sur la silice.

Ces deux méthodes ont été employées avec des résultats identiques :

1°/ Chromatographie, dans le benzène, sur colonne d'alumine neutralisée et séparation des fractions de tête.

2°/ Chromatographie sur gel de silice H, dans le chlorure de méthylène, et séparation des bandes frontales.

A ce stade, le spectre U.V. du mélange donne

$$\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} \quad 278 \text{ et } 387 \text{ m}\mu,$$

semblable aux spectres des flavanones correspondantes, en séries phényle et anisique.

Cependant, une chromatographie sur plaque de gel G montre encore une grande complexité.

B - Elimination des produits orthohydroxylés.

Les éluats des chromatographies précédentes sont évaporés et les résidus repris par l'alcool. L'addition d'une solution alcoolique, saturée d'acétate de plomb, donne un précipité orangé

qui est séparé par centrifugation.

La phase alcoolique résiduelle, acidifiée et séparée du précipité blanc de chlorure de plomb, est évaporée et reprise dans très peu d'acétone, pour être chromatographiée.

C - Séparation des composés réagissant en brun au FeCl_3 par chromatographies préparatives sur gel de silice H.

Les bandes, réagissant en brun avec le perchlorure de fer, sont éluées, au cours d'une première chromatographie sur gel H, solvant : benzène:acétate d'éthyle, 80:20.

Une chromatographie de contrôle sur gel G montre, à ce stade :

- une tache de produits très colorés restant au départ,
- une traînée au départ, réagissant en vert au perchlorure de fer (reste de dihydroxy-5,6 flavanone, non séparée par l'acétate de plomb),
- une tache réagissant en brun au perchlorure de fer.

C'est cette bande qui fut séparée par une deuxième chromatographie sur gel H, dans le même solvant.

L'éluat acétonique évaporé laisse déposer un composé jaune qui cristallise en aiguilles, dans l'éthanol, F. 166-8°.

Net abaissement du point de fusion mélangé avec l'isomère 5,6 correspondant.

Spectre U.V.	λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$	278 et 385 m μ
	λ min	257 et 305 m μ
	λ $\frac{\text{EtOH}/\text{AlCl}_3}{\text{max}}$	281 m μ

Spectre I.R.	ν CO	1639 cm $^{-1}$
--------------	----------	-----------------

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$	Calc. % : C 64,55 - H 5,10
	Tr. 64,50 5,04

Chromatographie sur gel de silice G :

R_f = 0,30 (benzène-acétate d'éthyle, 80:20)

R_f = 0,61 (toluène-formiate d'éthyle-acide formique, 5:4:1).

7. ISOMERISATIONS ALCALINES.

- Transposition alcaline de dihydroxy-5,8 méthoxy-4' flavanone (XXVII_a).

Quelques mg de cette flavanone, dans 3 cm³ d'éthanol, sont traités, selon la méthode habituelle, par 2 cm³ de soude à 30 %, en atmosphère d'azote.

Après trois minutes de chauffage à 100°, acidification et évaporation de l'alcool, la solution diluée est extraite par l'éther.

La chromatographie sur papier imprégné au borate de sodium à 1 % (1), ou à l'acétate de plomb (2) montre la présence d'une unique tache, correspondant à la dihydroxy-5,6 méthoxy-4' flavanone (XXIV_a),

$$(1) \quad R_f = 0,46 \qquad (2) \quad R_f = 0$$

révélée en vert par le perchlorure de fer.

- Transposition alcaline de dihydroxy-5,8 diméthoxy-3',4' flavanone (XXVII_b).

Quelques mg de cette flavanone sont traités comme précédemment, en milieu alcalin à chaud.

La chromatographie sur gel G, dans différents solvants, de l'extrait éthéré donne également une tache unique, identique à l'isomère 5,6 correspondant.

$R_f = 0,10$ (benzène-acétate d'éthyle, 80:20), traînée révélée en vert par le perchlorure de fer,

$R_f = 0,57$ (toluène-formiate d'éthyle-acide formique, 5:4:1).

C H A P I T R E I I I .

ETUDE DE LA TRANSPOSITION ALCALINE

DU TRIMETHOXY-4',5,7 FLAVANONOL.

1. INTRODUCTION.

L'établissement, en 1934, de la constitution de la fustine (tétrahydroxy-3,3',4',7 flavanone) par OYAMADA (22) inaugure l'étude d'une nouvelle série de composés naturels : les flavanols (hydroxy-3 flavanones), isolés le plus souvent du bois et sous forme aglycone.

Dans une même plante, la présence simultanée du flavanonol et du flavonol est fréquente, ce qui suggère soit l'existence d'un précurseur commun, soit une interconversion aisée.

Le passage du flavanonol au flavonol est facilement réalisable in vitro par diverses méthodes d'oxydation : c'est ainsi que, par traitement alcalin de la triméthyl-fustine (I) ($R_1 = R_4 = H$, $R_2 = R_3 = OCH_3$), l'on isole une quantité notable de triméthyl-fisétine (II) ($R_1 = R_4 = H$, $R_2 = R_3 = OCH_3$), le flavonol n'étant pas toutefois l'unique composé fourni par le chauffage avec les bases diluées.

OYAMADA (22) observa en outre la formation d'un produit extractible par le bicarbonate qui s'est révélé être un α -hydroxy-acide (V) ($R_1 = R_4 = H$, $R_2 = R_3 = OCH_3$), provenant de l'ouverture de l'hétérocycle en α -hydroxy-chalcone (III)

dont la forme tautomère dicétonique (IV) subit une transposition benzilique.

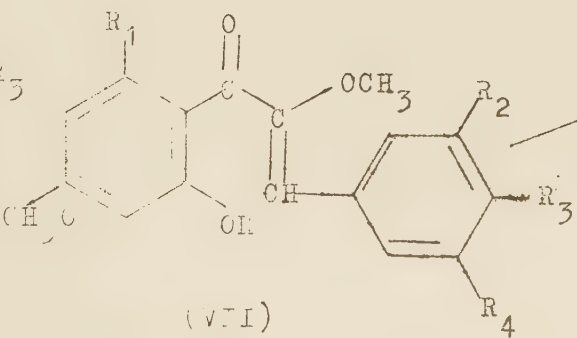
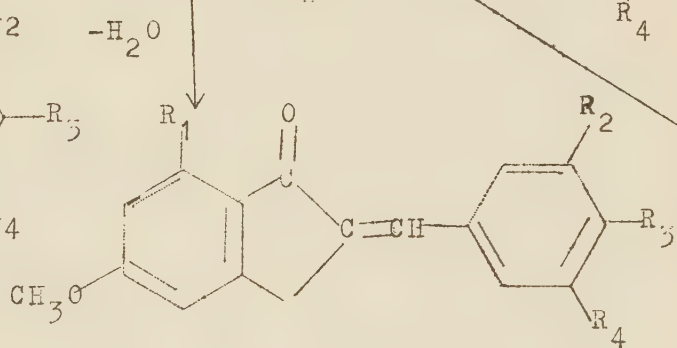
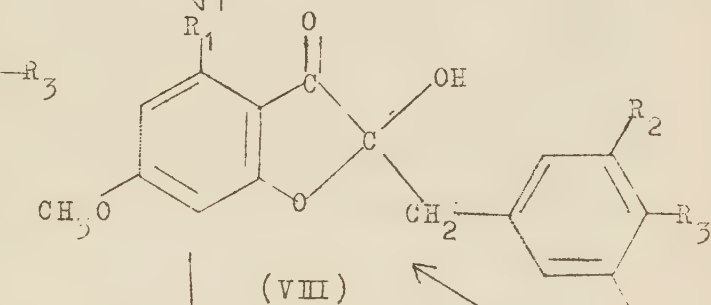
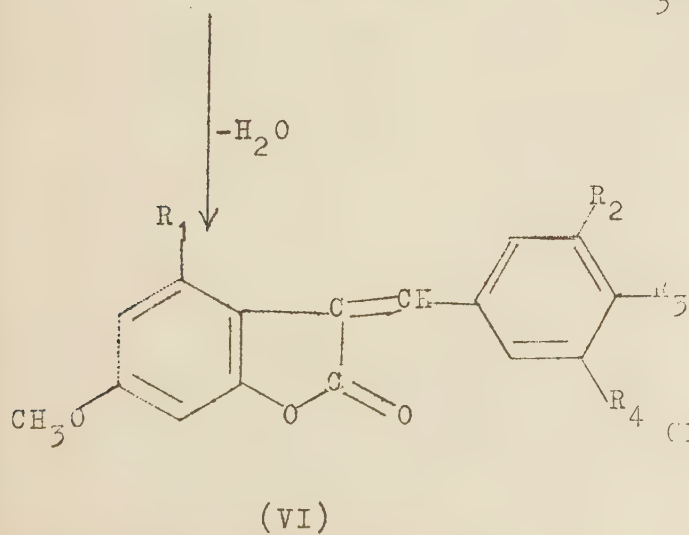
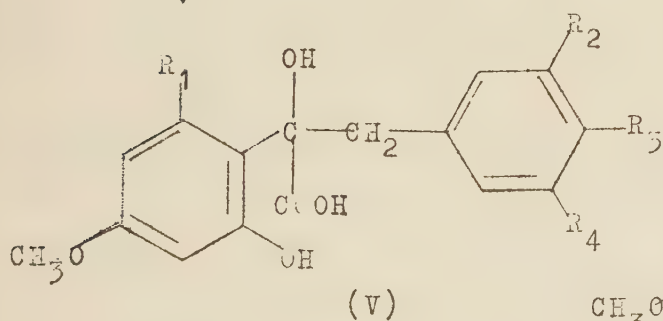
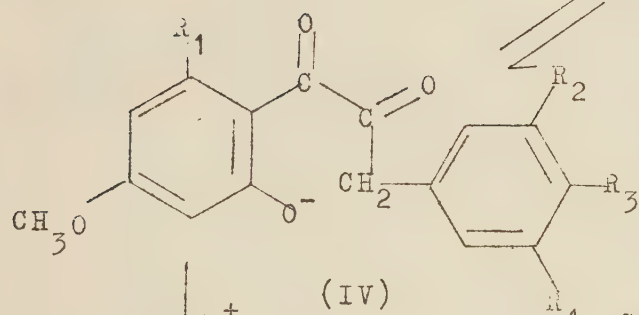
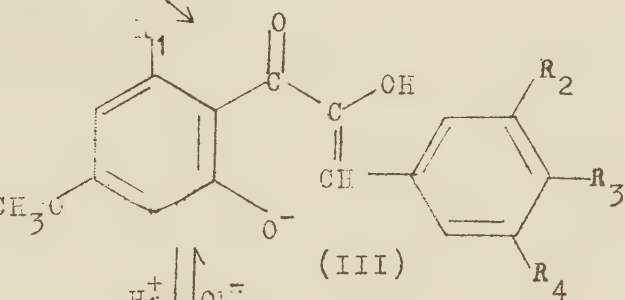
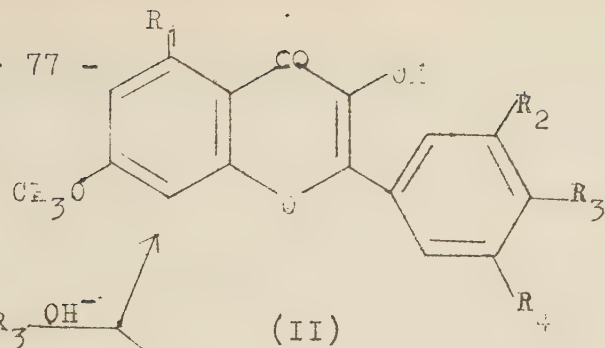
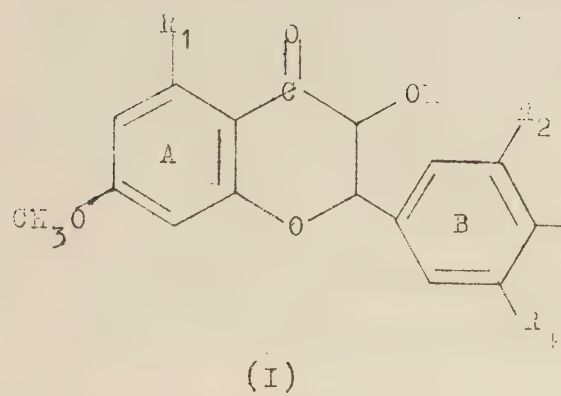
Cet acide (V) se lactonise très facilement pour donner la benzal-3 coumaranone-2 correspondante (VI).

A la suite des travaux de OYAMADA, des traitements alcalins effectués sur la pentaméthyl-ampélopsine (I) ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$) par KOTAKE et KUBOTA (58) et sur la monométhyl-alpinone identique à la diméthyl-pinobanksine (59) (60) ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$) par KIMURA (61) et par LINDSTEDT (62), ont mis en évidence la formation intermédiaire d'isomères de ces flavanonols, isolables dans ces deux derniers cas et nommés respectivement "pentaméthyl-épiampélopsine" et "monométhyl-apoalpinone".

Ces substances pouvaient également être obtenues par cyclisation acide des α -méthoxy-chalcones correspondantes (VII) ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$) (VII) ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$), et un traitement alcalin prolongé les transformait, comme dans le cas de la triméthyl-fustine, en α -hydroxy-acide, puis en benzal-3 coumaranone-2.

GRIPENBERG (60) (63) (64) et KUBOTA (65) montrèrent que ces substances avaient une structure d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3.

Plus récemment, l'existence de composés naturels de ce type a été démontrée : c'est ainsi que BIRCH, RITCHIE et SPEAKE (66) ont isolé l'alphitonine (pentahydroxy-2,3',4,4',6 benzyl-2 coumaranone-3) du bois de Alphitonia excelsa. De même, KING et WHITE (67) montrèrent la présence de la tétrahydroxy-2,3',4',6 benzyl-2 coumaranone-3 et de son éther méthylique en 4' dans les tannins de plusieurs espèces de Quebracho. Enfin au cours de ces dernières années, JANES, KING et MORGAN (68), ainsi que GUISE, RITCHIE et TAYLOR (69), découvrirent la maesopsine (tétrahydroxy-2,4,4',6 benzyl-2 coumaranone-3) respectivement dans les bois de Maesopsis eminii et de Alphitonia whitei.



Le mécanisme de formation de ces composés au cours de la transposition des flavanonols a été défini comme suit :

Une première étape est l'ouverture du noyau de l'hydroxy-3 flavanone en chalcone et, à ce stade, deux possibilités se présentent :

- soit une cyclisation directe en hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 (VIII) ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$), (VIII) ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$),

- soit le déplacement d'un atome d'hydrogène conduisant aux formes tautomères dicétoniques, ces dernières étant en équilibre avec la structure ionisée des hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3.

Ultérieurement, HERGERT, COAD et LOGAN (70) en traitant la tétraméthyl-taxifoline (I) ($R_1 = R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = \text{H}$) en milieu alcalin pendant un temps très court obtinrent de même l'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 ; un traitement prolongé leur fournit un composé jaune qu'ils identifièrent comme l'aurone de déshydratation correspondante, mais GRIPENBERG (71), reprenant ce travail, montra qu'il s'agissait, comme dans les autres cas, de la benzal-3 coumaranone-2 et qu'il y avait bien, là encore, transposition benzilique.

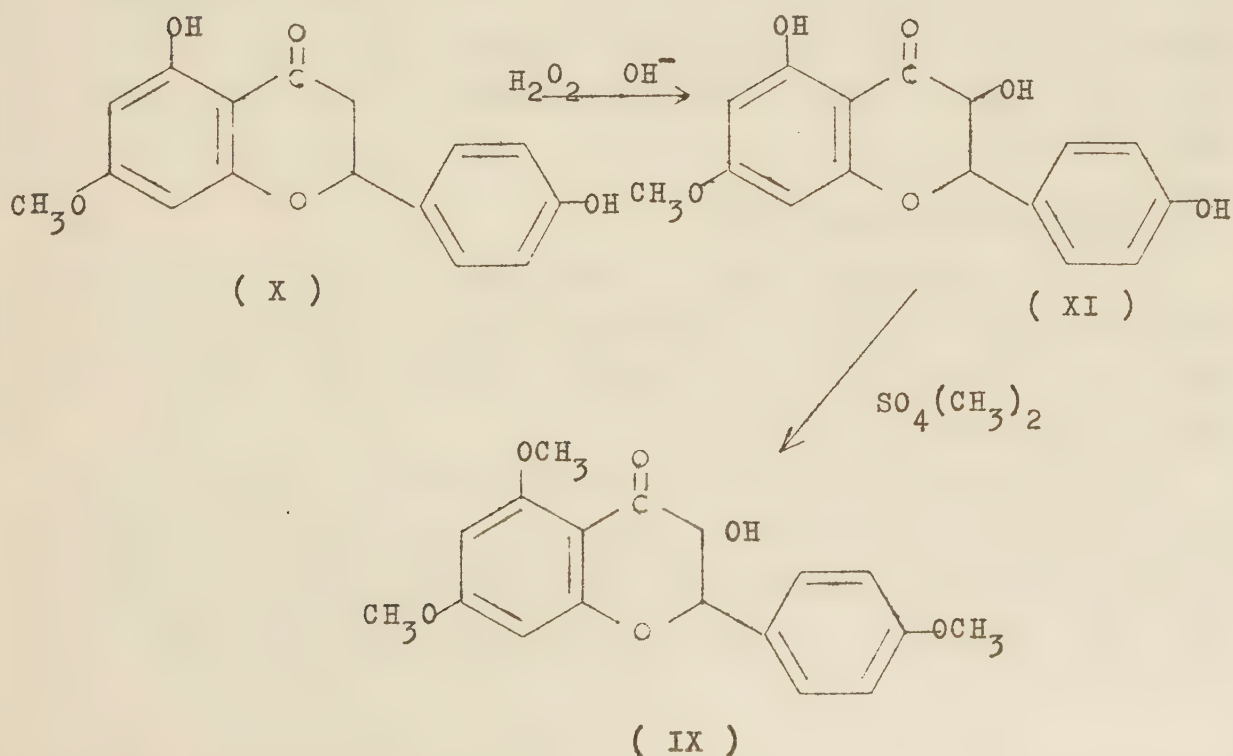
Cependant le traitement alcalin de la dihydrorobinéline effectué par MOLHO et CHADENSON (72), en donnant directement l' α -hydroxy-acide puis la benzal-3 coumaranone-2, comme la triméthylfustine, permet dès lors de différencier les flavanonols dont le noyau A est du type résorcinol, de ceux du type phloroglucinol. Dans le premier cas en effet, il n'y a pas d'isolement intermédiaire d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3, alors que le noyau phloroglucinol semble avoir sur ce composé une influence stabilisante ; toutefois, les conditions de transposition dans cette série particulière semblent varier en fonction de la substitution du noyau B. En effet, alors que la tétraméthyl-taxifoline (noyau B diméthoxy-3,4 phényle) demande un chauffage d'une heure en milieu alcalin pour se transposer en benzal-3 coumaranone-2, il suf-

fit de 15 minutes du même traitement pour transposer la pentaméthyl-ampélopsine (noyau B = triméthoxy-3,4,5 phényle) ; l'hydroxybenzyl-coumaranone n'est pas isolée après un chauffage prolongé au-delà de cinq minutes.

Dans ces conditions, il nous a paru intéressant d'étudier le comportement, en milieu alcalin, du triméthoxy-4',5,7 flavanonol, ou triméthyl-aromadendrine (IX). Ce travail a fait l'objet d'une note préliminaire (73).

2. PREPARATION DU TRIMETHOXY-4',5,7 FLAVANONOL (IX).

Nous avons synthétisé ce composé à partir de la sakuranétine (dihydroxy-4',5 méthoxy-7 flavanone) (X), par hydroxylation à l'eau oxygénée alcaline, suivant GUIDER, SIMPSON et THOMAS (74). Le flavanonol obtenu (XI), F. 187-9° (Litt. 187-90° (74) - 190-2° (75)), est alors méthylé par l'équivalent de deux moles de sulfate de méthyle dans l'acétone anhydre, en présence de carbonate de potassium. On obtient le triméthoxy-4',5,7 flavanonol (IX), fondant à 139-40° (Litt. 141-3°) (74).



3. TRANSPOSITION ALCALINE.

3.1. Traitement alcalin prolongé.

Le traitement du flavanonol (IX), par la potasse alcoolique à chaud pendant 15 minutes, nous a fourni, après acidification et extraction par l'éther, deux fractions :

1) un composé soluble dans le bicarbonate, réagissant intensément au perchlorure de fer alcoolique, de spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 275m μ , correspondant vraisemblablement à l' α -hydroxy-acide (XIII).

Par simple recristallisation, cet acide se lactonise et fournit la benzal-3 triméthoxy-4,4',6 coumaranone (XIV), F. 163-5°, (R_d^t 56 % par rapport au flavanonol), identifiée par comparaison avec un échantillon de référence synthétisé par MOLHO et COILLARD (76), par condensation de l'acide méthoxy-4 phényl-pyruvique et du diméthyl-phloroglucinol en présence de chlorure d'aluminium.

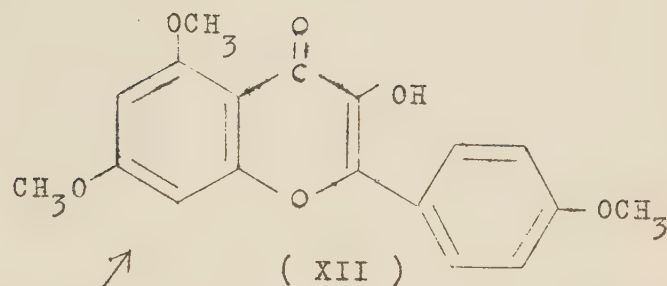
2) une fraction, insoluble dans le bicarbonate, qui nous a conduit à l'hydroxy-2 benzyl-2 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-3 (XV), identique au composé synthétisé suivant KIMURA (77) par traitement acide à chaud de l' α -méthoxy-chalcone correspondante.

Dans cette fraction, nous n'avons pas isolé le flavonol (XII) qui a cependant été décelé à l'état de trace par chromatographie comparative avec le composé obtenu par oxydation du triméthoxy-4',5,7 flavanonol (IX), en présence de carbonate de bis-muth (78) (74).

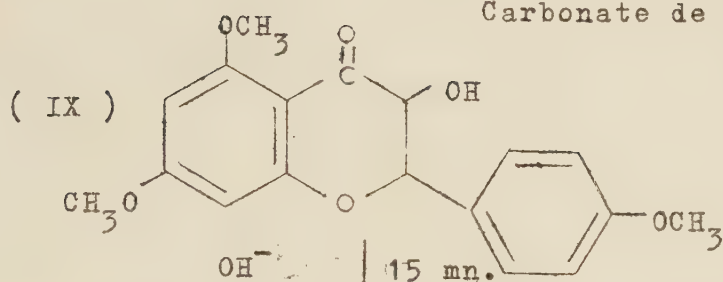
3.2. Traitement alcalin bref.

Un chauffage réduit à trois minutes nous a fourni exclusivement l'hydroxy-benzyl-coumaranone (XV), résultat tout à fait similaire à celui obtenu par KOTAKE et KUBOTA (58) avec la penta-méthyl-ampélopsine.

Il est à noter que l'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 (XV), soumise au traitement alcalin dans les mêmes conditions que le triméthoxy-4',5,7 flavanonol, se transpose bien en benzal-coumaranone (XIV), mais avec un rendement de 12 % seulement.



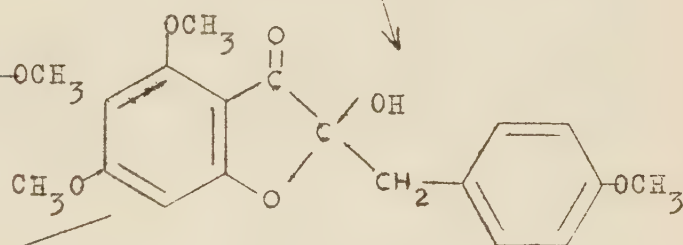
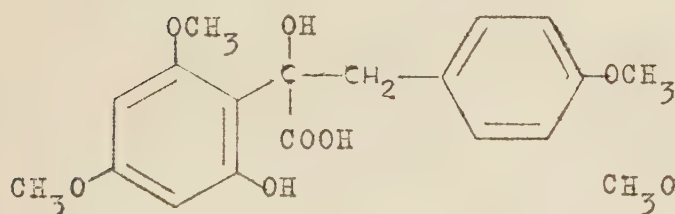
- H₂
Carbonate de bismuth



soluble
dans le
bicarbonate

insoluble
dans le
bicarbonate

3 mn.
OH⁻



+ Flavonol (XII)
(traces)

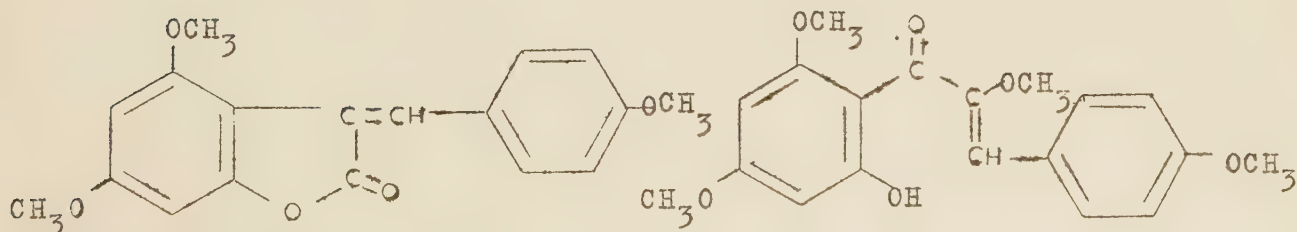
(XIII)

OH⁻ 15 mn.

(XV)

- H₂O

H⁺



4. CONCLUSION.

Les résultats obtenus nous permettent de rapprocher la triméthyl-aromadendrine de la pentaméthyl-ampélopsine ; le comportement du dérivé méthoxylé en 4' semble en effet plus proche de celui du dérivé triméthoxylé en 3',4',5' que des dérivés non substitué et di méthoxylé en 3',4'.

Cependant le nombre restreint des exemples étudiés dans chaque série ne permet pas de façon sûre l'établissement de lois générales quant à l'influence des substituants sur la transposition des flavanonols.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus dans la série des flavanonols naturels étudiés :

série réSORCYLIQUE	traitement alcalin bref ou prolongé		
triméthyl-fustine (22)	α -hydroxy-acide puis		
tétraméthyl-dihydro- robinétine (72)	benzal-3 coumaranone-2		
série phloroglucique	3 minutes	15 minutes	1 heure
diméthyl-pinobanksine (63)	hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3	hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3	
tétraméthyl-taxi- foline (70)(71)	id.	id.	benzal-3 coumaranone-2
pentaméthyl-ampé- lopsine (59)	id.	benzal-3 coumaranone-2	
triméthyl-aromaden- drine	id.	id.	

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E.

=====

- Trihydroxy-3,4',5 méthoxy-7 flavanone (méthyl-7 aromadendrine)
(XI).

500 mg de sakuranétine (X) extraite du merisier (79) sont dissous dans 20 cm³ de soude 2 N ; après refroidissement à 0°, on ajoute 1 cm³ d'eau oxygénée 130 volumes (37 %) et laisse en glacière pendant une nuit. On rajoute alors 1 cm³ d'H₂O₂ et remet en glacière pendant 24 heures.

L'acidification, par CH₃COOH, de la solution jaune brun obtenue, provoque la précipitation d'une gomme jaune, que l'on décante et triture dans l'eau distillée puis le benzène, pour finalement obtenir une poudre jaune pâle.

Cette dernière, après filtration et séchage à l'air, est recristallisée dans le chloroforme, où elle est assez peu soluble. Après plusieurs extractions par le chloroforme bouillant, on obtient finalement des cristaux blancs, F. 187-9° (Litt. 187-90° (74), 190-2° (75)).

Spectre U.V.	λ ^{EtOH} _{max}	<u>290</u> mμ, inflexion à 330 mμ
	λ min	249 mμ
	λ ^{EtOH/AlCl₃} _{max}	278 et <u>307</u> mμ.

Ce composé s'est révélé identique à celui synthétisé par CHOPIN (Point de fusion mélangé non abaissé ; taches identiques en chromatographie sur papier).

- Hydroxy-3 triméthoxy-4',5,7 flavanone (triméthyl-4',5,7 aromadendrine) (IX).

112 mg de trihydroxy-3,4',5 méthoxy-7 flavanone (XI), en solution dans l'acétone anhydre, sont additionnés de 0,2 cm³ de sulfate de méthyle et de 800 mg de carbonate de potassium anhydre.

Après un reflux de 24 heures, l'acétone est évaporée sous vide, et le résidu repris par l'acide chlorhydrique dilué ; la solution aqueuse est alors extraite à l'éther et l'extrait étheré séché sur sulfate de sodium et évaporé.

Le composé obtenu cristallise dans un mélange d'éther et d'éthanol en aiguilles incolores, F. 139-40° (Litt. 141-3°) (74).

Spectre U.V.	λ EtOH max	283 m μ (log ϵ = 4,17)
	λ min	250 m μ
	λ EtOH/AlCl ₃ max	inchangé

- Triméthoxy-4',5,7 flavonol (XII).

40 mg de triméthoxy-4',5,7 flavanonol (IX) dans 1,2 cm³ d'éthoxy-éthanol (mono-éthyl-éther de l'éthylène-glycol) sont additionnés de 80 mg de carbonate de bismuth et de 1 cm³ d'acide acétique.

Après reflux d'1/4 d'heure, refroidissement et filtration de l'insoluble, la solution est évaporée sous vide et le résidu repris par un mélange à parties égales de méthanol et de soude à 10 %. L'acidification par l'acide chlorhydrique dilué provoque la précipitation d'un composé jaune qui cristallise dans le méthanol, F. 168-9°.

Spectre U.V.	λ EtOH max	260 et 355 m μ , inflexion à 310 m μ
	λ min	245 et 380 m μ .

- Hydroxy-2 benzyl-2 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-3 (XV).

- Hydroxy-2 triméthoxy- ω ,4,6 acétophénone.

Cette acétophénone nous a été fournie par Mademoiselle CHADENSON qui l'a obtenue par la méthode suivante (80) :

50 g de pentaméthyl-quercétine (70) sont dissous dans la potasse (90 g de potasse, 450 cm³ d'éthanol additionnés d'un peu d'eau pour faciliter la dissolution). Après un reflux de 12 heures, l'éthanol est chassé sous vide et le sel de potassium repris par 300 cm³ d'eau. On fait barboter, dans la solution potassique, un courant de gaz carbonique, pendant 12 heures environ, jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. On obtient ainsi 21 g de cristaux d'acétophénone, F. 98° (Litt. 102-3°) (81) (82).

2 g sont encore récupérés par extraction à l'éther des eaux-mères (Rdt 81 %).

- Hydroxy-2' tétraméthoxy- α ,4,4',6' chalcone (XV).

5 g d'hydroxy-2 triméthoxy- ω ,4,6 acétophénone sont dissous dans 5 cm³ d'alcool, additionnés de 100 cm³ de potasse à 10%. On chauffe légèrement jusqu'à dissolution complète. Après refroidissement, on ajoute 12,5 cm³ d'aldéhyde anisique, goutte à goutte, en agitant. La solution orangée est laissée au repos une nuit à température ambiante. Par acidification à l'acide chlorhydrique à 10 %, la chalcone précipite. Après recristallisation dans le benzène, on obtient des cristaux d'hydroxy-2' tétraméthoxy- α ,4,4',6' chalcone, F. 119-20° (Litt. 121°) (77).

Spectre U.V.	λ EtOH	322 m μ
	max	
	λ min	275 m μ .

- Hydroxy-2 benzyl-2 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-3 (XV).

Une solution de 1 g d'hydroxy-2' tétraméthoxy- α ,4,4',6' chalcone dans 40 cm³ d'éthanol, additionnée de 21 cm³ d'acide sulfurique à 40 %, est portée à l'ébullition pendant une demi-heure. Après élimination du solvant, la solution est extraite à l'éther.

La solution étherée est alors extraite par la soude 2 N et l'acidification de la solution alcaline fournit un précipité qui cristallise dans l'éthanol en aiguilles blanches, F. 160-3°, (Litt. 158-9°) (77).

Spectre U.V.	λ EtOH	288 m μ
	max	
	λ min	245 m μ .

Point de fusion mélangé avec un échantillon de référence, fourni par Mlle CHADENSON, non abaissé.

- Benzal-3 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-2 (XIV).

Nous n'avons pas préparé ce composé dont un échantillon de référence nous fut fourni par Monsieur D. MOLHO.

Ses caractéristiques sont les suivantes :

F. 163-5° (77),

Spectre U.V.	λ EtOH	260 et <u>398</u> m μ
	max	

- Traitements alcalins.

1°/ Du triméthoxy-4',5,7 flavanonol.

1.1. Traitement prolongé.

80 mg de flavanonol (IX) dissous dans 3 cm³ d'alcool sont additionnés de 2 cm³ de potasse 2 N et portés 1/4 d'heure au bain-marie à 100°. La solution jaune est, après refroidissement, acidifiée par l'acide chlorhydrique dilué et extraite à l'éther.

L'extrait éthéré est alors lavé plusieurs fois avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, et les eaux bicarbonatées soigneusement conservées.

a) phase éthérée.

Après plusieurs lavages à l'eau, l'éther est évaporé et le résidu repris par le méthanol ; une autre cristallisation dans le benzène fournit des aiguilles blanches d'hydroxy-2 benzyl-2 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-3, F. 162-3°, dont le point de fusion mélangé avec le produit de synthèse n'est pas abaissé.

Dans cette fraction, le flavonol a pu être décelé à l'état de traces chromatographiques.

b) phase aqueuse bicarbonatée.

La solution bicarbonatée est acidifiée avec précaution par l'acide chlorhydrique dilué et extraite à l'éther. L'évaporation du solvant fournit tout d'abord des cristaux incolores, F. 120-5°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 275 m μ , réagissant fortement en bleu vert avec le perchlorure de fer alcoolique et correspondant vraisemblablement à l'hydroxy-acide.

Par simple recristallisation dans le méthanol, on obtient 43 mg (56 %) de cristaux différents, jaune vif, F. 163-5°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 260 et 398 m μ , dont le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec la benzal-3 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-2, synthétisée par MOLHO et COILLARD (72).

1.2. Traitement court.

38 mg de triméthoxy-4',5,7 flavanonol dans 3 cm³ de potasse méthanolique à 10 % sont portés pendant trois minutes au bain-marie à 100°. Après refroidissement, on fait passer un courant de CO₂ dans la solution jaune obtenue ; il y a alors formation d'un gel qui devient solide par dilution dans l'eau ; on extrait par l'éther. L'évaporation de l'éther préalablement lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium anhydre fournit un

composé blanc qui, après deux recristallisations dans le benzène, donne des aiguilles blanches, F. 160-3°, dont le point de fusion mélangé avec l'hydroxy-2 benzyl-2 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-3 (XV) n'est pas abaissé.

L'acidification des eaux-mères alcalines n'a fourni aucun composé.

2°/ De l'hydroxy-2 benzyl-2 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-3.

600 mg de ce composé dissous dans 23 cm³ d'éthanol et additionnés de 15 cm³ de potasse 2 N sont portés pendant quinze minutes au bain-marie à 100°. Après refroidissement, acidification et dilution, la solution est, comme dans le cas du flavanol, extraite à l'éther et celui-ci au bicarbonate.

L'acidification de la solution de bicarbonate nous a fourni, après extraction à l'éther et évaporation de ce solvant, 68,5 mg de benzal-3 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-2 (XIV), F. 163-5°, Rdt 12 %.

La fraction insoluble dans le bicarbonate s'est révélée être de l'hydroxy-2 benzyl-2 triméthoxy-4,4',6 coumaranone-3 (XV), inchangée.

C O N C L U S I O N.

Le présent travail a été consacré à l'étude des phénomènes de transposition chez certains flavonoïdes.

Dans les deux premiers chapitres, nous nous sommes attachée plus particulièrement à l'isomérisation alcaline des hydroxy-5 flavanones, dans le cadre d'une étude systématique entreprise au laboratoire de CHIMIE BIOLOGIQUE de la Faculté des Sciences de LYON.

Alors que les premières recherches avaient porté sur la transposition d'hydroxy-5 flavanones diversement substituées sur le noyau benzénique accolé à l'hétérocycle, nous avons, pour notre part, examiné l'influence de groupements méthoxyles en 3' et 4' sur le phényle latéral.

Nous avons étudié, dans le premier chapitre, l'isomérisation des diméthoxy-4',7 et triméthoxy-3',4',7 hydroxy-5 flavanones substituées en 6 ou 8 par des groupements CH_3 ou OCH_3 . Nous avons observé que le sens de la transposition demeure le même que dans le cas des flavanones à phényle latéral non substitué : $5,7,8 \longrightarrow 5,6,7$ quand le substituant en 8 est OCH_3 , et, l'inverse pour CH_3 .

Dans le deuxième chapitre, nous avons étudié les dérivés des dihydroxy-5,6 et 5,8 flavanones. Nous avons pu ainsi montrer que, comme précédemment, la substitution du phényle latéral ne change pas le sens : $5,8 \longrightarrow 5,6$, de la transposition. Mais surtout, nous avons observé que cette transposition, impossible dans le cas de la dihydroxy-5,8 flavanone, s'effectue normalement pour les dérivés méthoxylés en 4' ou 3',4' correspon-

dants, ce qui montre l'influence de l'effet mésomère du méthoxyle en 4' sur la stabilité de l'hétérocycle de ces flavanones.

Dans le troisième et dernier chapitre, nous avons examiné la transposition, avec contraction de l'hétérocycle, de l'éther triméthylque d'un flavanonol naturel non encore envisagé à cet égard : la triméthyl-aromadendrine (hydroxy-3 triméthoxy-4',5,7 flavanone).

Nous avons constaté que le comportement de ce flavanonol était tout à fait comparable à celui de son homologue triméthoxylé en 3',4',5'. Un traitement alcalin bref conduit en effet à l'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 correspondante, tandis que le traitement prolongé donne l' α -hydroxy-acide résultant de la transposition benzilique de l' α -dicétone intermédiaire, acide qui se lactonise très facilement en benzal-3 coumaranone-2.

En conclusion, nous avons montré que la présence d'un méthoxyle en 4' chez les flavanones ne modifie pas le sens de leur transposition, mais, qu'elle peut, dans certains cas, la rendre possible en influant sur la stabilité de l'hétérocycle oxygéné.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- (1) S. Von KOSTANECKI et J. TAMBOR, Ber., 1895, 28, 2302.
- (2) F. WESSELY et G.H. MOSER, Monatsh. Chem., 1930, 56, 97.
- (3) F. WESSELY et F. KALLAB, Monatsh. Chem., 1932, 60, 216.
- (4) R.C. SHAH, C.R. MEHTA et T.S. WHEELER, J. Chem. Soc., 1938, 1555.
- (5) V.D.N. SASTRI et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1946, 24 A, 245.
- (6) W. BAKER, N.C. BROWN et J. SCOTT, J. Chem. Soc., 1939, 1922.
- (7) A. BALLIO et F. POCCHIARI, Ricerca Sci., 1950, 20, 1301-2.
- (8) S.K. MUKERJEE et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1953, 38 A, 207.
- (9) N.R. BANNERJEE et T.R. SESHADRI, J. Sci. Ind. Research (India), 1954, 13 B, 598.
- (10) A.C. HUGHES, M.O' DONNEL, E.M. PHILBIN et T.S. WHEELER, J. Chem. Soc., 1953, 3770.
- (11) W. BAKER, R. NODZU et R. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1929, 74.
- (12) P.R. RAO et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1947, 25 A, 417.
- (13) L.J. GOLDWORTHY et R. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1938, 56.
- (14) P.R. RAO, P.S. RAO et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1944, 19 A, 88.
- (15) L.R. ROW et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1946, 23 A, 23.
- (16) T.R. SESHADRI, S. VARADARAJAN et V. VENATESWARLU, Proc. Indian Acad. Sci., 1950, 32 A, 250.
- (17) D.M.X. DONNELLY, E.M. PHILBIN et T.S. WHEELER, Chem. and Ind., 1954, 163.
- (18) C. KURODA, J. Chem. Soc., 1930, 752.
- (19) G. LINDSTEDT et A. MISIORNY, Acta Chem. Scand., 1951, 5, 1.
- (20) J. CHOPIN, D. MOLHO, H. PACHECO et C. MENTZER, Bull. Soc. Chim., 1957, 192.

- (21) J. SCHMIDT, Ber., 1886, 19, 1734.
- (22) T. OYAMADA, Ann., 1939, 44, 538.
- (23) a/ J. CHOPIN, C. R. Ac. Sci., 1956, 243, 588.
b/ J. CHOPIN, C. R. Ac. Sci., 1956, 243, 745.
c/ J. CHOPIN et H. CHADENSON, C. R. Ac. Sci., 1957, 244, 2727.
d/ J. CHOPIN, C. R. Ac. Sci., 1957, 245, 2300.
e/ J. CHOPIN, C. R. Ac. Sci., 1958, 247, 1346.
f/ J. CHOPIN et M. CHADENSON, C. R. Ac. Sci., 1958, 247, 1625.
- (24) J. CHOPIN, M. CHADENSON, G. GRENIER et M.L. BOUILLANT, Bull. Soc. Chim., 1959, 1585.
- (25) ISHWAR-DASS, N. NARASIMHACHARI et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1953, 37 A, 520.
- (26) T.H. SIMPSON et J.L. BETON, J. Chem. Soc., 1954, 4065.
- (27) A. OLIVIERO, G.B. MARINI-BETTOLO et G. BARGELLINI, Gazz. Chim. Ital., 1948, 78, 363-72.
- (28) N. NARASIMHACHARI, V.D.N. SASTRI et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1949, 29 A, 404-12.
- (29) T. KUBOTA, J. Chem. Soc. Japan, 1952, 73, 751.
- (30) SYNTHESES ORGANIQUES, 1949, 2, 522.
- (31) G. BARGELLINI et S.M. ZORAS, Gazz. Chim. Ital., 1934, 64, 202.
- (32) K.V. RAO et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1946, 24 A, 375-86.
- (33) S.N. AIYAR, I. DASS et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1957, 46 A, 238.
- (34) H. BROCKMANN et K. MAIER, Ann. Chem., 1938, 535, 149.
- (35) F.H. CURD et A. ROBERTSON, J. Chem. Soc., 1933, 437.
- (36) S. MATSUURA, J. Pharm. Soc. Japan, 1957, 77, 296-302.
- (37) N.R. BANNERJEE et T.R. SESHADRI, J. Sci. Ind. Research (India), 1954, 13 B, 598-601.
- (38) J. CHOPIN et M.L. BOUILLANT, C. R. Ac. Sci., 1961, 252, 2727.
- (39) V.D.N. SASTRI et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci., 1946, 23 A, 262.
- (40) A. OLIVIERO et G. BARGELLINI, Gazz. Chim. Ital., 1948, 78, 372.
- (41) GRAEBE et HESS, Ann. Chem., 1905, 340, 238.
- (42) G. BARGELLINI et A. BINI, Gazz. Chim. Ital., 1911, 41, 18.
- (43) A. OLIVIERO et E. LUGLI, Gazz. Chim. Ital., 1948, 78, 372.
- (44) M. NIERENSTEIN, J. Chem. Soc., 1917, III, 4-10.

- (45) a/ J. CHOPIN et M. CHADENSON, C. R. Ac. Sci., 1957, 244, 2727
b/ J. CHOPIN et M. CHADENSON, C. R. Ac. Sci., 1960, 250, 1864.
c/ J. CHOPIN, M.L. BOUILLANT et M. CHADENSON,
C. R. Ac. Sci., 1960, 251, 1021.
- (46) M. CHADENSON, J. CHOPIN et M.L. BOUILLANT, Bull. Soc. Chim.,
1962, 1457.
- (47) J. TIROUFLET et A. CORVAISIER, Bull. Soc. Chim., 1962, 540.
- (48) V.K. AHLUWALIA et T.R. SESHADRI, Proc. Indian Acad. Sci.,
1954, 39 A, 296.
- (49) A. BALLIO et F. POCCHIARI, Ricerca Sci., 1950, 20, 1301-2.
- (50) W. BAKER, N. BROWN et J. SCOTT, J. Chem. Soc., 1934, 1954.
- (51) V. BALAJIAH, L. RAMACHANDRA ROW et T.R. SESHADRI,
Proc. Indian Acad. Sci., 1944, 20 A, 274-8.
- (52) W. BAKER, J. Chem. Soc., 1939, 956.
- (53) J. CHOPIN, M.L. BOUILLANT et M. CHADENSON,
C. R. Ac. Sci., 1960, 251, 1021-3.
- (54) Ph. LEBRETON, D. PILLON et J. PIOLAT, C. R. IX Colloque
Spectrosc. Internat. Lyon 1961, Public. G.A.M.S. Paris,
1962, 3, 144-173.
- (55) Ph. LEBRETON et J. CHOPIN, Spectr. Chin. Act., 1963, 19,
2099-2112.
- (56) W. BAKER, J. Chem. Soc., 1939, 1924.
- (57) H.G. KRISHNAMURTY et T.R. SESHADRI, J. Sci. Industr. Res.,
1959, 18 B, 151.
- (58) M. KOTAKE et T. KUBOTA, Ann., 1940, 544, 253.
- (59) M. KOTAKE, T. SAKAN et T. KUBOTA, Chem. Ind., 1954, 1962.
- (60) J. GRIPENBERG et K. SILANDER, Chem. Ind., 1955, 443.
- (61) Y. KIMURA et M. HOSHI, J. Pharm. Soc. Japan, 1937, 57, 147.
- (62) G. LINDSTEDT, Acta Chem. Scand., 1950, 4, 772.
- (63) J. GRIPENBERG, Acta Chem. Scand., 1953, 7, 1323.
- (64) C. ENEBACK et J. GRIPENBERG, Acta Chem. Scand., 1957, 11, 866.
- (65) T. KUBOTA, J. Chem. Soc. Japan, 1952, 73, 571.
- (66) A. J. BIRCH, E. RITCHIE et R.N. SPEAKE, J. Chem. Soc.,
1960, 3593.
- (67) H.G.C. KING, T. WHITE et R.B. HUGUES, J. Chem. Soc.,
1961, 3234.

- (68) N.F. JANES, F.E. KING et J.W.W. MORGAN, Chem. Ind. 1961, 346.
- (69) G.B. GUISE, E. RITCHIE et W.C. TAYLOR, Australian J. Chem., 1962, 15, 314-21.
- (70) H. HERGERT, P. COAD et A. LOGAN, J. Org. Chem., 1956, 21, 304.
- (71) C. ENEBACK et J. GRIPENBERG, J. Org. Chem., 1957, 22, 220.
- (72) D. MOLHO et M. CHADENSON, Bull. Soc. Chim., 1959, 453.
- (73) J. CHOPIN et M.L. BOUILLANT, C. R. Ac. Sci., 1962, 254, 3699.
- (74) J. H. GUIDER, T.H. SIMPSON et D.B. THOMAS, J. Chem. Soc., 1955, 170.
- (75) J. CHOPIN et H. PACHECO, Bull. Soc. Chim. Biol., 1958, 40, 1593.
- (76) D. MOLHO et J. COILLARD, Bull. Soc. Chim., 1956, 78.
- (77) Y. KINURA, J. Pharm. Soc. Japan, 1937, 57, 160.
- (78) W. RIGBY, J. Chem. Soc., 1951, 793.
B. HOLDEN et W. RIGBY, J. Chem. Soc., 1951, 1924.
- (79) C. MENTZER, H. PACHECO et A. VILLE, Bull. Soc. Chim. Biol., 1954, 36, 1137.
- (80) H. CHADENSON, Thèse Doct. Sci. Phys., Lyon, 1961.
- (81) S. GUPTA, E. KURTH et T.R. SESHADRI, J. Sci. Ind. Research, 1954, 13 B, 886.
- (82) S. AKAI et K. NAKAZAWA, J. Pharm. Soc. Japan, 1935, 55, 719.
- (83) L.H. BRIGGS et L.D. COLEBROOK, Spectr. Chim. Acta, 1962, 18, 939-957.

TABLE DES MATIERES

	Page
INTRODUCTION	1
 <u>CHAPITRE I</u>	
ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION DU PHENYLE LATERAL SUR LA TRANSPOSITION DES FLAVANONES TRISUBSTITUEES EN 5,6,7 ET 5,7,8.	
1. Introduction	11
2. Etude de l'influence de la substitution du phényle latéral sur la transposition	17
2.1. Hydroxy-5 dinéthoxy-7,8 et 6,7 flavanones en séries anisique et vératrique	17
2.1.1. Synthèse des flavanones étudiées	17
2.1.1.1. Préparation des trinéthoxy-5,6,7 flavanones	17
2.1.1.2. Préparation des trinéthoxy-5,7,8 flavanones	20
2.1.1.3. Préparation des hydroxy-5 flava- nones correspondantes	22
2.1.2. Transpositions alcalines	22
2.2. Hydroxy-5 méthoxy-7 méthyl-8 et méthyl-6 flavanones en séries anisique et vératrique	23
2.2.1. Série anisique	25
2.2.2. Série vératrique	27
3. Conclusion	28
PARTIE EXPERIMENTALE	29

ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION DU PHENYLE LATERAL
SUR LA TRANSPOSITION DES FLAVANONES DISUBSTITUEES EN 5,6 ET 5,8

1. Introduction	41
2. Etude des flavanones disubstituées en 5,6 et 5,8 en séries anisique et vératrique	46
2.1. Hydroxy-5 méthoxy-8 et méthoxy-6 flavanones	46
2.1.1. Préparation des diméthoxy-5,8 flavanones	46
2.1.2. Préparation des diméthoxy-5,6 flavanones	49
2.1.3. Hydroxy-5 méthoxy-8 et hydroxy-5 méthoxy-6 flavanones	49
2.2. Etude des dihydroxy-5,6 et 5,8 flavanones	51
2.2.1. Préparation des dihydroxy-5,6 flavanones	51
2.2.2. Préparation des dihydroxy-5,8 flavanones	51
2.2.2.1. Préparation de la dihydroxy-5,8 méthoxy-4' flavanone	52
2.2.2.2. Préparation de la dihydroxy-5,8 diméthoxy-3',4' flavanone	52
2.2.3. Transpositions alcalines	54
3. Conclusion	54
PARTIE EXPERIMENTALE	58

CHAPITRE III

ETUDE DE LA TRANSPOSITION ALCALINE DU TRIMETHOXY-4',5,7
FLAVANONOL

1. Introduction	75
2. Préparation du triméthoxy-4',5,7 flavanonol	79
3. Transposition alcaline	80
3.1. Traitement prolongé	80
3.2. Traitement alcalin bref	80
4. Conclusion	82
PARTIE EXPERIMENTALE	83

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté :

STEREOCHIMIE DES FLAVONOÏDES

Vu :

Vu et approuvé :

Les Membres du Jury :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

MM. J. COLONGE

J. BRACONNIER

J. CHOPIN

C. MENTZER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Septembre 1964

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

